

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ES	11	NUMERO	A I
	21	433.226	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		20-12-74	

P.- 59.320
3.114-588

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:			32 FECHA			33 PAIS		
31 NUMERO			21-12-73			Gran Bretaña		
59517/73 (prov.)			3-10-74			"		
43005/74						"		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
			C07D//A61K					
64 TITULO DE LA INVENCION								
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ANTI BIOTICOS DE CEPALOSPORINA"								
71 SOLICITANTE (S)								
GLAXO LABORATORIES LIMITED								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
Greenford, Middlesex, Inglaterra.								
72 INVENTOR (ES)								
JANICE BRADSHAW, MARTIN CHRISTOPHER COOK, GORDON IAN GREGORY, JOHN DEREK COCKER y DEREK RONALD SUTHERLAND								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE								
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ								

lfg

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

POOR
QUALITY

Este invento se refiere a mejoras introducidas en la preparación de compuestos de cefalosporina, y más particularmente se refiere a un procedimiento para preparar una nueva clase de compuestos de cefalosporina que poseen propiedades antibióticas valiosas.

5

Los compuestos de cefalosporina de esta memoria se nombran con referencia al "cefam" según J. Amer. Chem. Soc. 1962, 84, 3400, refiriéndose el término "cefem" a la estructura de cefam básica con un doble enlace.

10

Los antibióticos de cefalosporina se emplean ampliamente en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias patógenas en los seres humanos y animales, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias que son resistentes a otros antibióticos tales como los compuestos de penicilina, y al tratamiento de pacientes sensibles a la penicilina. En muchos casos es deseable emplear un antibiótico de cefalosporina que presente actividad tanto frente a los microorganismos gram-positivos como a los microorganismos gram-negativos, y gran parte de las investigaciones se han dirigido al desarrollo de varios tipos de antibióticos de cefalosporina de amplio espectro.

15

20

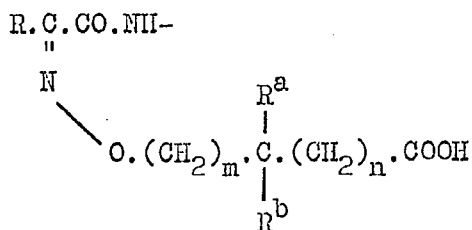
25

Existe corrientemente un considerable interés dirigido al desarrollo de antibióticos de cefalos-

porina de amplio espectro que poseen gran actividad frente a los organismos gram-negativos. Los antibióticos de β -lactama existentes comercialmente disponibles tienden a presentar una actividad relativamente baja frente a ciertos organismos gram-negativos tales como organismos Proteus, que son una fuente cada vez más común de infección en los seres humanos, y son también por lo general sustancialmente inactivos frente a los organismos Pseudomonas. Varios organismos Pseudomonas son resistentes a la mayoría de los compuestos antibióticos existentes comercialmente disponibles, y las aplicaciones terapéuticas prácticas de los antibióticos de aminoglicosidos tales como la gentamicina que presentan actividad frente a las Pseudomonas tienden a ser limitada o complicada por la alta toxicidad de estos antibióticos. Es bien conocido que los antibióticos de cefalosporina presentan normalmente baja toxicidad en el hombre, de modo que el desarrollo de los antibióticos de cefalosporina de amplio espectro que poseen alta actividad frente a los organismos gram-negativos tales como cepas de Proteus y Pseudomonas cumple una necesidad significativa en quimioterapia.

El presente invento proporciona antibióticos del ácido 7 β -acilamidocef-3-em-4-carboxílico y sus derivados no tóxicos que se caracterizan porque dicho resto acilamido tiene la fórmula:

15-1-75.



5

5 En donde R es un grupo tienilo o furilo; R^a y R^b, que pueden ser iguales o diferentes, están cada uno seleccionados de hidrógeno, alcoholo de C₁₋₄ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo), alqueni-
 10 lo de C₂₋₄ (por ejemplo vinilo o alilo), cicloalcoholo de C₃₋₇ (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), fenilo, naftilo, tienilo, furi-
 15 lo, carboxi, alcocicarbonilo de C₂₋₅ (por ejemplo etoxi- carbonilo), y ciano, o R^a y R^b junto con el átomo de
 20 carbono al que están unidos forman un grupo cicloalcoholi- lideno de C₃₋₇ o de cicloalqueni- lideno (por ejemplo un grupo ciclobutilideno, ciclopentilideno o ciclohexilide-
 no); y m y n son cada uno 0 ó 1 tal que la suma de m y n es 0 ó 1, siendo los compuestos isómeros sin o existi-
 tiendo como mezclas de isómeros sin y anti que contienen al menos 90% del isómero sin.

25

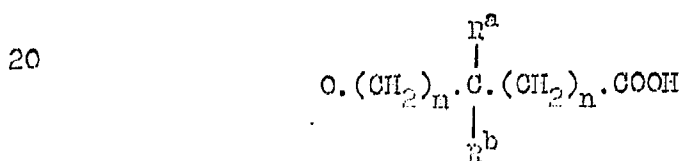
15-1-75.

Estos compuestos presentan actividad de antibiótico de amplio espectro caracterizada por una actividad particularmente alta frente a los microorganismos gram-negativos, que incluyen aquellos que producen β-

lactamasas, y poseen también muy alta estabilidad para β -lactamasas producida por una gama de organismos gram-negativos. Un rasgo característico de los compuestos es su alta estabilidad in vitro frente a los organismos gram-negativos tales como Enterobacter clocae, Serratia marcescens y Klebsiella aerogenes. Los compuestos tienen una actividad particularmente alta frente a las cepas de los organismos Escherichia coli, Haemophilus influenzae y Proteus, por ejemplo cepas de Proteus morgannii y Proteus mirabilis.

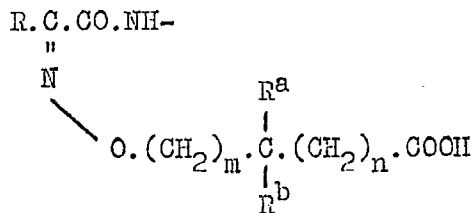
Los compuestos en los que al menos uno de R^a y R^b es diferente de hidrógeno han mostrado también una actividad inusualmente alta frente a los organismos Pseudomonas, por ejemplo cepas de Pseudomonas aeruginosa.

Los compuestos del invento se definen por tener la forma isómera sin en cuanto a la configuración del grupo



con respecto al grupo carboxamido. En esta memoria la configuración sin se designa estructuralmente como

25
15-1-75.

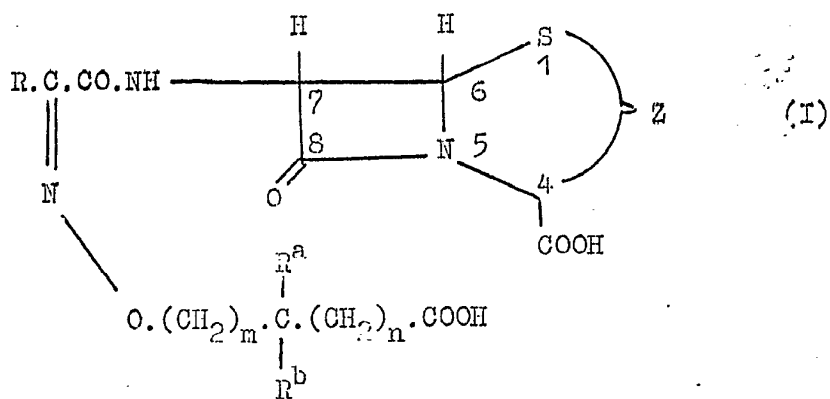


5

siendo asignada esta configuración sobre la base del trabajo de Ahmad y Spenser descrito en Can. J. Chem., 1.961, 39, 1340. Como se indicó antes, los compuestos pueden presentarse como mezclas de isómeros sin y anti siempre que dichas mezclas contengan al menos 90% del isómero sin. Se prefiere, sin embargo, que los compuestos sean isómeros sin esencialmente libres del correspondiente isómero anti.

Los compuestos antibióticos de este invento comprenden compuestos de la fórmula general:

15



20

(en donde R, R^a, R^b, m y n tienen los significados an-

15-1-75.

tes definidos y Z es un grupo en el cual 2 átomos de carbono unen el átomo de azufre nuclear y el átomo de carbono de la posición 4 tal que el compuesto posea insaturación olefínica Δ^3) y sus derivados no tóxicos.

5 Por "derivados no tóxicos" se quiere indicar aquellos derivados que son aceptables fisiológicamente en la dosificación a la que son administrados. Tales derivados pueden incluir, por ejemplo, sales, ésteres biológicamente aceptables, 1-óxidos y solvatos (especialmente hidratos). Se apreciará que los derivados
10 tales como las sales y ésteres pueden formarse por reacción de uno o los dos grupos carboxilo presentes en los compuestos de fórmula I.

Los derivados de sales no tóxicas que pueden formarse a partir de los compuestos de fórmula general I, incluyen sales de bases inorgánicas tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio); sales de base orgánicas (por ejemplo, sales de procaína, feniletilbencilamina, dibenciletilendiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y N-metilglucosamina); y, cuando es apropiado, sales de adición de ácidos, por ejemplo con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, trifluoroacético, toluen-p-sulfónico y metanosulfónico. Las sales pueden

25
15-1-75.

den estar también en forma de resيناتos formados con, por ejemplo, una resina de poliestireno o resina de copolímero de poliestireno y divinilbenceno reticulado que contiene grupos amino o amino cuaternarios, o cuando es apropiado, grupos de ácidos sulfónicos, o, de nuevo cuando es apropiado, con una resina que contiene grupos carboxilo, por ejemplo una resina de ácido poliacrílico.

El empleo de sales de bases altamente solubles (por ejemplo sales de metal alcalino tales como la sal de sodio) de los compuestos de fórmula I es generalmente ventajoso en las aplicaciones terapéuticas debido a la rápida distribución de dichas sales en el cuerpo en el que se administran. Sin embargo, cuando se desean sales insolubles de los compuestos (I) en una aplicación particular, por ejemplo para empleo en preparaciones en depósito, dichas sales pueden formarse de forma convencional, por ejemplo con aminas orgánicas apropiadas.

Los derivados de ésteres biológicamente aceptables y metabólicamente lábiles que pueden formarse a partir de los compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, ésteres de aciloximetilo, por ejemplo ésteres de alcanoiloximetilo inferior tales como ésteres de acetoximetilo o ésteres de pivaloiloximetilo.

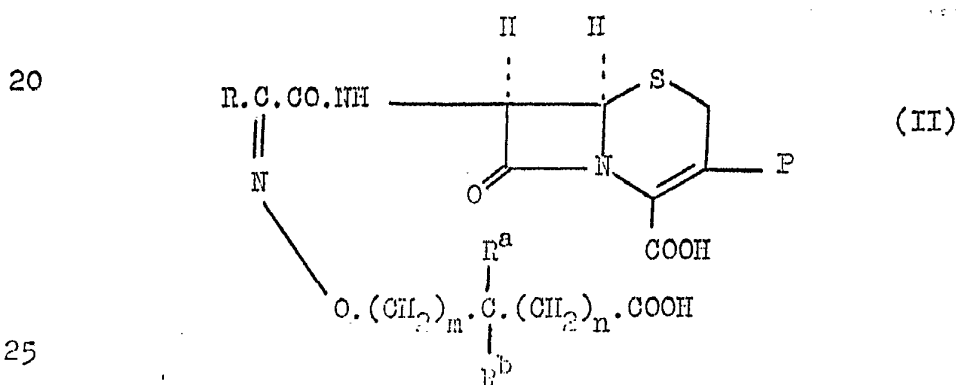
Cuando el grupo R en las fórmulas anteriores es un grupo furilo puede ser fur-2-ilo o fur-3-ilo

15-1-75.

y cuando es un grupo tienilo puede ser tien-2-ilo o tien-3-ilo.

5 Se observará que cuando R^a y R^b en las fórmulas anteriores son diferentes, el átomo de carbono al cual están unidos pueden contener un centro de asimetría; los compuestos de acuerdo con el invento en donde R^a y R^b son diferentes pueden por tanto ser diastereoisómeros. El invento abarca los diastereoisómeros individuales de tales compuestos así como sus mezclas.

10 Los antibióticos de cefalosporina de acuerdo con el presente invento pueden estar no sustituidos en la posición 3 o pueden llevar en esta posición cualquiera de la amplia gama de sustituyentes descritos en la bibliografía perteneciente a los compuestos de cefalosporina, siendo el rasgo característico de este invento 15 la naturaleza del grupo 7 β -acilamido. El invento incluye por tanto dentro de su alcance compuestos de la fórmula general:

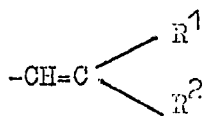


15-1-75.

5 en donde R, R^a, R^b, m y n son como se han definido antes y P representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno tal como flúor, cloro o bromo; o un grupo orgánico, por ejemplo un grupo orgánico saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que contiene de 1-20 átomos de carbono⁷ y sus derivados no tóxicos.

Quando P es un grupo orgánico insaturado puede ser, por ejemplo, un grupo de la fórmula

10



en donde R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, están cada uno seleccionados de hidrógeno, carboxi-
 15 ciano, alcoxicarbonilo de C₂₋₇ (por ejemplo metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), y grupos alifáticos sustituidos o no sustituidos (por ejemplo alcoholo, preferiblemente alcoholo de C₁₋₆ tales como metilo, etilo, isopropilo o n-propilo), grupos cicloalifáticos de C₅₋₇
 20 (por ejemplo, cicloalcoholo de C₅₋₇ tal como ciclopentilo o ciclohexilo), grupos aralifáticos de C₇₋₁₀ (por ejemplo, fenil-alcoholo de C₁₋₄ tal como bencilo o feniletilo) y grupos aromáticos de C₆₋₁₂ (por ejemplo arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico tales como fenilo, nitrofenilo, **tolilo** o naftilo). Los grupos vini

25
 15-1-75.

lo específicos sustituidos de la fórmula anterior incluyen 2-carboxivinilo, 2-metoxicarbonilvinilo, 2-etoxicarbonilvinilo y 2-cianovinilo.

5 P puede ser también un grupo metilo sustituido, que puede representarse por la fórmula



10 en donde Y es un átomo o grupo, por ejemplo el residuo de un nucleófilo o un derivado de un residuo de un nucleófilo. Así Y puede, por ejemplo, derivarse de la amplia gama de sustancias nucleófilas caracterizadas por poseer un átomo de nitrógeno, carbono, azufre u oxígeno nucleófilo, descritos ampliamente en patentes anteriores y en la bibliografía pertenecientes a la química de la cefalosporina. Ejemplos de tales nucleófilos incluyen:

15 NUCLEOFILOS CON NITROGENO

20 Ejemplos de nucleófilos con nitrógeno incluyen las aminas terciarias, alifáticas, aromáticas, aralifáticas y cíclicas, por ejemplo, tri(alcoholo de C₁₋₆)aminas tales como trietilamina, y aminas heterocíclicas terciarias. Las aminas heterocíclicas terciarias pueden contener si se desea uno o más heteroátomos adicionales además del átomo de nitrógeno básico, y pueden estar sustituidas o no sustituidas. La amina heterocí-

25
15-1-75.

clica terciaria pueden ser así, por ejemplo, una piri-
dina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, imida-
zol, triazol o tiazol; un análogo bicíclico o policíclico
condensado de cualquiera de estos heterociclos, por
ejemplo purina o benzotriazol; y cualquiera de las ami-
nas anteriores sustituidas por uno o más grupos alifáti-
cos (por ejemplo, alcohol inferior tal como metilo,
etilo, n-propilo o isopropilo), arilo (por ejemplo, ari-
lo carbocíclico monocíclico o bicíclico de C₆₋₁₂, tal
como fenilo o naftilo), grupos aralifáticos (por ejem-
plo fenil-alcohol inferior tal como bencilo o fenilet-
ilo), grupos alcóximetilo inferiores (por ejemplo, meto-
ximetilo, etóximetilo, n-propoximetilo o isopropoximeti-
lo), grupo aciloximetilo (por ejemplo, alcanoiloximeti-
lo inferior tal como acetoximetilo), formilo, aciloxi
(por ejemplo, alcanoiloxi inferior tal como acetoxi),
carboxi, carboxi esterificado (por ejemplo, alcóxicarbo-
nilo inferior tal como metóxicarbonilo), carboxialcól-
ilo inferior (por ejemplo carboximetilo), grupos sulf-
alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi
o isopropoxi), ariloxi (por ejemplo fenoxi), aralcoxi (por
ejemplo benciloxi), alcoholitio (por ejemplo metiltio o
etiltio), ariltio, aralcoholitio, ciano, hidróxi, carba-
moilo, N-mono-alcohol inferior-carbamoilo (por ejemplo
N-metilcarbamoilo o N-etilcarbamoilo), N,N-di-alcohol

5
10
15
20
25

15-1-75.

inferior-carbamoilo (por ejemplo N,N-dimetilcarbamoilo o N,N-dietilcarbamoilo), N-(hidroxi-alcoholo inferior)carbamoilo, por ejemplo N-(hidroximetil)carbamoilo o N-(hidroxietil)-carbamoilo, o carbamoil-alcoholo inferior (por ejemplo carbamoilmetilo o carbamoiletilo). Ejemplos de los grupos Y que pueden obtenerse a partir de los nucleófilos de amina terciaria heterocíclica del tipo anterior incluyen piridinio, 3- y 4- carbamoilpiridinio, 3-carboximetilpiridinio, 3-sulfopiridinio, tiazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, piridazinio, y benzotriazonio-1-ilo.

Otra clase de nucleófilos con nitrógeno comprende azidas, por ejemplo azidas de metales alcalinos tales como azida de sodio.

Cuando el grupo Y es un derivado de un residuo de un nucleófilo con nitrógeno puede ser, por ejemplo, un grupo amino o un grupo acilamido. Los compuestos en los cuales Y es un amino puede derivarse por reducción del compuesto correspondiente en el cual Y es azido, por ejemplo por hidrogenación catalítica de la azida empleando un catalizador de metal precioso tal como paladio o platino. Los compuestos en los cuales Y es un grupo acilamido pueden derivarse por acilación de un compuesto en el cual Y es amino, por ejemplo, por cualquier método adecuado para acilar una aminocefalosporina, por ejemplo, la reacción del compuesto amínico con un

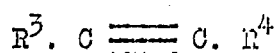
15-1-75.

cloruro de ácido, anhídrido de ácido o mezcla de anhídrido de un ácido correspondiente al grupo acilo deseado y otro ácido.

5 Los compuestos en los cuales Y es amino pueden hacerse reaccionar también con un isocianato o isotiocianato sustituido para dar derivados de urea o tiourea.

10 Otros compuestos en los cuales Y es un derivado de un residuo de un nucleófilo con nitrógeno puede obtenerse por reacción de un compuesto en el cual Y es azido con un dipolarófilo. Ejemplos de dipolarófilos adecuados incluyen dipolarófilos acetilénicos, etilénicos y de ciano.

15 Los dipolarófilos acetilénicos pueden representarse por la estructura



en donde R^3 y R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos o grupos.

20 En general se prefiere que R^3 y preferiblemente también R^4 sean de naturaleza electronegativa. Ejemplos de tales grupos incluyen ciano, CO_2R^5 , COR^5 (en donde R^5 es, por ejemplo, hidrógeno, alcohol inferior, arilo o aralcohol inferior), y trihalometilo por ejemplo trifluorometilo.

25
15-1-75.

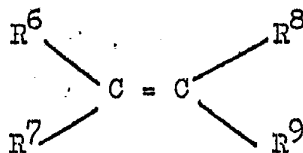
Sin embargo, R^3 y preferiblemente también R^4 pueden ser electropositivos por ejemplo alcoxi o alcoholamino.

5 R^3 y R^4 pueden formar juntos un sistema de anillo con el grupo acetilénico tal como por ejemplo, en un anillo.

Cuando R^3 y R^4 son átomos o grupos individuales que son idénticos resultará un solo compuesto en la reacción con la azidocefalosporina; si son diferentes
10 se obtendrá en general una mezcla de isómeros de posición.

Los dipolarófilos etilénicos pueden representarse por la estructura

15



en donde R^6 , R^7 , R^8 y R^9 que pueden ser iguales o diferentes son átomos o grupos. Aunque R^6 , R^7 , R^8 y R^9 pueden ser todos hidrógeno, el etileno per se, como el acetileno, reacciona lentamente con los grupos azido. R^7
20 y R^8 pueden formar juntos una estructura cíclica, por ejemplo una estructura carbocíclica, con el grupo etenoide de tal forma que se deforme el doble enlace. Ejem
25

15-1-75.

plos de dipolarófilos etilénicos que contienen dobles enlaces deformados incluyen norbornenos, transcicloalquenos y acenaftaleno.

5 Además los dipolarófilos etilénicos que pueden emplearse incluyen compuestos de la fórmula R^6 . R^7 $C=CR^8$. R^9 en donde al menos uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es un grupo electronegativo. R^6 y R^8 pueden ser por tanto grupos electronegativos idénticos, siendo según se desee, R^7 y R^9 otros grupos. Así R^7 y R^9 pueden formar
10 juntos un sistema de anillo. Ejemplos de tales dipolarófilos incluyen benzoquinona y benzoquinonas sustituidas en el núcleo y maleimida. Además tanto R^6 , R^7 , R^8 como R^9 pueden ser grupos electronegativos idénticos. Los grupos electronegativos que pueden emplearse incluyen
15 aquellos incluidos en la sección de dipolarófilos acetilénicos y ejemplos de tales compuestos incluyen así dicianoetileno y monoalcoxycarbonilos inferior- y dialcoxycarbonilo inferior-etilenos.

20 Si se desea uno o más de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 pueden ser electropositivos.

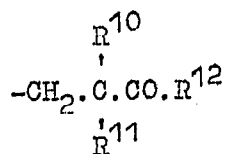
Los compuestos ciano, especialmente aquellos que están activados por grupos electronegativos, pueden funcionar como dipolarófilos de ciano. Ejemplos de tales dipolarófilos incluyen cianidas de alcoxycarbonilo inferior y cianógeno.

25
15-1-75.

NUCLEOFILOS CON CARBONO

Ejemplos de nucleófilos con carbono incluyen cianidas inorgánicas, pirroles y pirroles sustituidos, por ejemplo indoles, y compuestos que dan carbaniones estabilizados, por ejemplo acetilenos y compuestos que tienen grupos de β-dicetona, por ejemplo ésteres acetoacéticos y malónicos y ciclohexan-1,3-dionas o enaminas, inaminas o enoles.

Así el nucleófilo con carbono puede dar lugar a los compuestos de cefalosporina caracterizados por poseer un sustituyente en la posición 3 en la cual un grupo carbonilo está unido a los núcleos de cefalosporina por medio de dos átomos de carbono. Así tales compuestos pueden poseer como sustituyente en la posición 3 un grupo de la fórmula



en donde R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan de hidrógeno; ciano; alcoholo inferior por ejemplo metilo o etilo; fenilo; fenilo sustituido por, por ejemplo halo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcoholamino inferior; carboxi; al

15-1-75.

coxicarbonilo inferior; monoarilo-alcoxicarbonilo inferior o diarilo-alcoxicarbonilo inferior; alcoholcarbonilo inferior; aril-alcohol inferior o cicloalcohol de C_5 ó C_6 y R^{12} se selecciona de hidrógeno; alcohol inferior por ejemplo metilo o etilo; fenilo; fenilo sustituido por, por ejemplo, halo, alcohol inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcoholamino inferior; aril-alcohol inferior o cicloalcohol de C_5 ó C_6 .

NUCLEOFILOS CON AZUFRE

10 Ejemplos de nucleófilos con azufre incluyen tioureas, tioureas sustituidas que incluyen las tioureas alifáticas, aromáticas, aralifáticas, alicíclicas y heterocíclicas; ditiocarbamatos; tioamidas aromáticas, alifáticas y cíclicas, por ejemplo tioacetamida
15 y tiosemicarbazida; tiosulfatos; tioles; tiofenoles; tioácidos, por ejemplo el ácido tiobenzoico o ácido tiopicolínico; y ditióácidos.

Una clase de nucleófilos con azufre incluye aquellos compuestos de la fórmula $R^{13} \cdot S(O)_nH$ en la
20 cual R^{13} es un grupo alifático por ejemplo, alcohol inferior tal como metilo, etilo o n-propilo; un grupo alicíclico por ejemplo cicloalcohol inferior tal como ciclohexilo o ciclopentilo; un grupo aromático por ejemplo, arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico de C_{6-12} tal como fenilo o naftilo; un grupo aralifático por ejemplo
25

15-1-75.

fenil-alcoholo inferior (por ejemplo de C_{1-4}) tal como bencilo; un grupo heterocíclico, y n es 0, 1 ó 2. Una clase preferida de nucleófilos que entra dentro de la fórmula anterior es la de los que tienen la fórmula general $R^{14}SH$ en la cual R^{14} es un grupo alifático, por ejemplo, alcoholo inferior tal como metilo, etilo o n -propilo o alcanoil inferior tal como acetilo; un grupo aralifático, por ejemplo, fenil-alcoholo inferior tal como bencilo ó feniletilo o fenil-alcoholo inferior sustituido; un grupo alicíclico, por ejemplo, cicloalcoholo tal como ciclopentilo o ciclohexilo; un grupo aromático, por ejemplo fenilo, fenilo sustituido o un grupo heterocíclico que contiene al menos un anillo de 5 ó 6 miembros y que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S. Tales grupos heterocíclicos R^{14} puede estar sustituido, y los ejemplos de grupos heterocíclicos adecuados incluyen tiadiazolilo, por ejemplo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; diazolilo; triazolilo, por ejemplo triazol-4-ilo; tetrazolilo, por ejemplo 1-metil tetrazol-5-ilo, 1-etiltetrazol-5-ilo o 1-feniltetrazol-5-ilo; tiazolilo; tiazotriazolilo; oxazolilo, oxadiazolilo, por ejemplo 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo; piridilo, por ejemplo N-metilpirid-2-ilo; pirimidilo, sistemas de anillos heterocíclicos condensados tales como bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo tal como benzotia

15-1-75.

zol-2-ilo, triazolopiridilo o purinilo; y versiones sustituidas de dichos sistemas de anillo condensados, por ejemplo nitrobenzotiazol-2-ilo tal como 5 ó 6-nitrobenzotiazol-2-ilo.

5 NUCLEOFILOS CON OXIGENO

Ejemplos de nucleófilos con oxígeno incluyen agua; alcoholes, por ejemplo alcanoles tales como metanol, etanol, propanol y butanol; y ácidos alcanóicos y alquenoicos inferiores.

10 La expresión "nucleófilo con oxígeno" incluye por tanto compuestos de la fórmula siguiente:



15 en la cual el grupo R^{15} puede ser alcoholo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo); alqueno inferior (por ejemplo, alilo); alquino inferior (por ejemplo, propinilo); cicloalcoholo inferior (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo); cicloalcoholo inferior-alcoholo inferior (por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexiletilo); arilo (por ejemplo fenilo o naftilo); aril-alcoholo inferior (por ejemplo bencilo); un grupo heterocíclico (por ejemplo un grupo heterocíclico como el definido para R^{14} , tal como N-metilpirid-2-ilo); alcoholo inferior heterocíclico (por ejemplo, furfurilo);

20

25

15-1-75.

o cualquiera de estos grupos sustituidos por, por ejemplo, uno o más grupos alcoxi inferior (por ejemplo metoxi o etoxi), alcoholtilio inferior (por ejemplo metiltio o etiltio), halógeno (cloro, bromo, yodo o flúor), alcohol inferior (por ejemplo metilo o etilo), nitro, hidroxilo inferior, aciloxi, carboxi, carbalcoxi, alcohol inferior carbonilo, alcoholilsulfonilo inferior, alcoxisulfonilo inferior, amino, alcoholamino inferior o acilamino.

En el caso en el que el nucleófilo es agua se obtendrán los compuestos de 3-hidroximetil-cefalosporina. Tales compuestos de 3-hidroximetilo y sus derivados no tóxicos pueden mostrar actividad antibacteriana y es notable que puedan ser metabolitos de compuestos de fórmula general II donde P es acetoximetilo. Las 3-hidroximetil-cefalosporinas pueden acilarse para formar derivados caracterizados por poseer el grupo $3\text{-CH}_2\text{.O.CO.R}^{16}$ ó $3\text{-CH}_2\text{.O.CO.AR}^{17}$ en donde A es O, S ó NH, R^{16} es un grupo orgánico y R^{17} es hidrógeno o un grupo orgánico.

El grupo $R^{16}\text{CO-}$ ó $R^{17}\text{A.CO-}$ puede elegirse entre la amplia clase de grupos descritos en la bibliografía y pueden tener hasta 20 átomos de carbono. Así R^{16} , y cuando sea apropiado R^{17} pueden ser cada uno un grupo hidrocarbónico o un grupo tal que tenga uno o más átomos o grupos sustituyentes, y así pueden elegirse en

15-1-75.

tre la lista siguiente, que no se intenta que sea exhaustiva:

(i) $C_n H_{2n+1}$ en donde n es un número entero de 1 a 7, por ejemplo 1 a 4. El grupo puede ser lineal o ramificado, y si se desea, pueden estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o un grupo imino o sustituido por ciano, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, hidroxil, carboxicarbonilo (HOOC.CO.), halógeno (por ejemplo cloro, bromo o yodo) o amino. Ejemplo de tales grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, sec-butilo y 2-cloroetilo.

(ii) $C_n H_{2n-1}$ en donde n es un número entero de 2 a 7. El grupo puede ser lineal o ramificado y si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o un grupo imino. Ejemplos de tales grupos incluyen vinilo o propenilo.

(iii) R^{18} , en donde R^{18} es arilo carbocíclico (por ejemplo arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico de C_{6-12}), arilo heterocíclico (por ejemplo, que comprende un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos uno de O, N y S), cicloalcohilo inferior, arilo sustituido y cicloalcohilo sustituido. Los ejemplos de este grupo incluyen fenilo; fenilo sustituido, por ejemplo hidroxifenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo, nitrofenilo, aminofenilo, metoxifenilo o metiltiofenilo; tien-2-ilo

15-1-75.

y tien-3-ilo; piridilo; ciclohexilo; ciclo-pentilo; ciclo-propilo; sidnona; naftilo; y naftilo sustituido por ejemplo 2-etoxinaftilo.

(iv) $R^{18} (CH_2)_m$ en donde R^{18} tiene el significado definido antes en (iii) y m es un número entero de 1 a 4.

5 Los ejemplos de este grupo incluyen metilo, etilo o butilo sustituido con los diversos grupos R^{18} específicos relacionados en (iii), por ejemplo, grupos cicloalcohilo inferior-alcohilo de C_1-C_4 y arilo-alcohilo de C_1-C_4 , car-
10 bocíclico o heterocíclico tal como bencilo y los grupos bencilo sustituidos apropiados.

Los sustituyentes en la posición 3 del tipo anterior incluyen por tanto grupos de alcanoiloximetilo inferior, tales como acetoximetilo e isobutiriloxi-
15 metilo, grupos alquenoiloximetilo inferior tal como crotoniloximetilo; grupos aroiloximetilos tales como benzoiloximetilo; carbamoiloximetilo, N-(alcohilo inferior)carbamoiloximetilo tal como N-metilcarbamoiloxime-
20 tilo, y N-(haloalcohol)carbamoiloximetilo tal como N-(2-cloroetil)carbamoiloximetilo.

Una clase importante adicional de compues-
tos de cefalosporina son aquellos que poseen el grupo
3- CH_2Hal en donde Hal es cloro, bromo o yodo. Tales com-
puestos pueden ser de importancia principalmente como
25 intermediarios para empleo en la preparación de compues-

tos de cefalosporina activos por sustitución del átomo de halógeno por un nucleófilo, por ejemplo un nucleófilo que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre tal como se ha descrito antes.

5

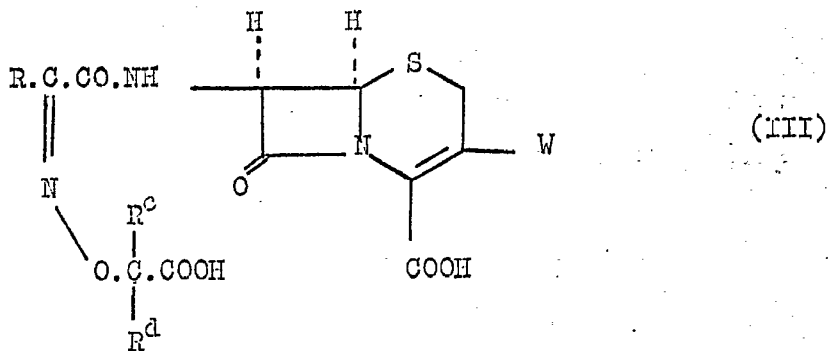
El término "inferior" como se ha empleado en esta memoria y en las reivindicaciones que la acompañan para calificar los grupos alifáticos denota, a menos que se establezca lo contrario, que dicho grupo puede contener hasta 6 átomos de carbono. "Inferior" como se emplea para calificar los grupos cicloalifáticos indica que el grupo puede contener 3-7 átomos de carbono (por ejemplo 5-7).

10

15

Una clase particularmente interesante de antibióticos de cefalosporina de acuerdo con el invento comprende compuestos de fórmula general:

20



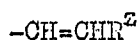
25

En donde R es como se ha definido anteriormente, R^c

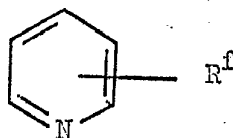
15-1-75.

representa metilo, etilo, propilo, alilo o fenilo y R^d representa hidrógeno, carboxi o, más preferiblemente, un grupo como se ha definido para R^c ; o R^c y R^d junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo de ciclobutilideno, ciclopentilideno o ciclohexilideno; y W está seleccionado de:

- i) hidrógeno,
- ii) acetoximetilo,
- iii) benzoiloximetilo,
- iv) carbamoiloximetilo,
- v) *N*-metilcarbamoiloximetilo
- vi) un grupo de fórmula



- (en donde R^z representa ciano, carboxi o un grupo alcoxi carbonilo de C_{2-5} tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo),
- vii) el grupo $-CH_2G$ en donde G es el residuo de un nucleófilo con nitrógeno seleccionado de los compuestos de la fórmula:



- (en donde R^f es hidrógeno, carbamoilo, carboximetilo o
- 15-4-75.

sulfo) y piridazina,

viii) azidometilo, y

ix) el grupo $-\text{CH}_2\text{SR}^{\text{W}}$ en donde R^{W} está seleccionado de
piridilo, diazolino, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo,

5 tiadiazolilo, oxadiazolilo, y versiones sustituidas
(por ejemplo sustituidas por alcoholilo inferior o fenilo)
de estos grupos tales como N-metilpirid-2-ilo, 1-metil-
tetrazol-5-ilo, 1-feniltetrazol-5-ilo; 5-metil-1,3,4-tia-
diazol-2-ilo y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo

10 y sus derivados no tóxicos.

Estos compuestos presentan actividad an-
tibiótica de amplio espectro (que incluye actividad muy
alta frente a las cepas de Haemophilus influenzae y or-
ganismos Proteus) y alta estabilidad para β -lactamasa
15 y están además caracterizados por una actividad parti-
cularmente alta in vitro frente a los organismos Pseudo-
monas tales como cepas de Pseudomonas aeruginosa.

Los compuestos especialmente preferidos
del tipo anterior, en virtud de sus niveles particular-
20 mente altos de actividad frente a los organismos Proteus
y Pseudomonas, incluyen los siguientes:

ácido (6R,7R)-7-[2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-
-2-il)acetamido]-3-piridinometilcef-3-em-4-carboxílico
(isómero sin),

25 ácido (6R,7R)-7-[2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-

15-1-75.

- 2-il)acetamido/3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltione-
 til)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
 ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-2-(2-carboxiprop-
 -2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carbo-
 5 xílico (isómero sin),
 ácido (6R,7R)-7-2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-
 -2-il)acetamido/3-(trans-2-metoxicarbonilvinil)cef-3-
 -em-4-carboxílico (isómero sin),
 ácido (6R,7R)-7-2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-
 10 -2-il)acetamido/3-piridaziniometilcef-3-em-4-carboxíli-
 co (isómero sin),
 ácido (6R,7R)-7-2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-
 -2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),
 ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-2-(1-carboxiciclopent-
 15 -1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carbo-
 xílico (isómero sin),
 ácido (6R,7R)-7-2-(1-carboxiciclopent-1-iloxiimino)-2-
 -(fur-2-il)acetamido/3-piridiniometilcef-3-em-4-carbo-
 xílico (isómero sin),
 20 ácido (6R,7R)-7-2-(1-carboxiciclopent.1-iloxiimino)-2-
 -(fur-2-il)acetamido/3-(trans-2-carboxivinil)cef-3-em-
 -4-carboxílico (isómero sin),
 ácido (6R,7R)-7-2-(1-carboxiciclopent-1-iloxiimino)-2-
 -(fur-2-il)acetamido/3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-
 25 -cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),

15-1-75.

ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- β -(1-carboxiciclo-
pent-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)-acetamido/cef-3-em-4-
-carboxílico (isómero sin),

5 ácido (6R,7R)-7- β -(1-carboxiciclo-pent-1-iloxiimino)-2-
-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero
sin),

ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7- β -(1-carboxibut-3-enilo
xiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico
(isómero sin),

10 ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7- β -(1-carboxiciclobut-1-
-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxíli
co (isómero sin),

15 ácido (6R,7R)-7- β -(1-carboxiciclobut-1-iloxiimino)-2-
-(fur-2-il)acetamido/3-piridinometilcef-3-em-4-carbo-
xílico (isómero sin);

ácido (6R,7R)-7- β -(1-carboxiciclobut-1-iloxiimino)-2-
-(fur-2-il)acetamido/3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)cef-
-3-em-4-carboxílico (isómero sin),

20 ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- β -(1-carboxiciclo-
but-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-car-
boxílico (isómero sin),

ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7- β -(1-carboxipropoxiimi-
no)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isóme
ro sin),

25 ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7- β -(3-carboxipent-3-iloxi

15-1-75.

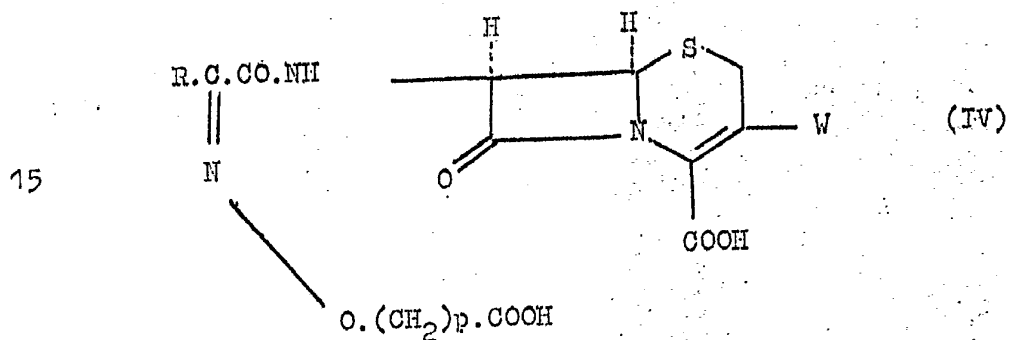
mino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico
 (isómero sin),
 ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-2-(2-carboxiprop-2-iloxi
 mino)-2-(tien-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico
 (isómero sin),

5

y sus derivados no tóxicos, por ejemplo sales de metal
 alcalino tales como las sales de sodio o potasio.

Una clase adicional interesante de anti-
 bióticos de cefalosporina de acuerdo con el invento com
 prende compuestos de fórmula general

10



15

20 En donde R y W son como se han definido anteriormente
 y p es 1 ó 2 y sus derivados no tóxicos.

Estos compuestos presentan actividad anti-
 biótica de amplio espectro unida a una alta estabili-
 dad frente a β -lactamasa. Un aspecto característico de
 los compuestos es su alta actividad frente a las cepas

25

15-1-75.

de Haemophilus influenzae unida con su actividad particularmente alta frente a las cepas de Escherichia Coli y organismos Proteus.

5 Los compuestos especialmente preferidos del tipo anterior, en virtud de sus niveles particularmente altos de actividad frente a Escherichia coli y organismos Proteus, incluyen los siguientes:

10 ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7- β -carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),

ácido (6R,7R)-3-azidometil-7- β -carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),

15 ácido (6R,7R)-7- β -carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),

ácido (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- β -carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),

20 ácido (6R,7R)-7- β -carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin),

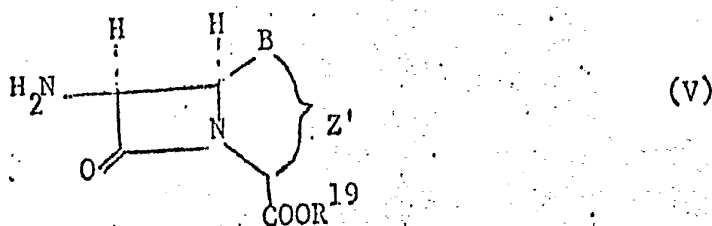
y sus derivados no tóxicos, por ejemplo sales de metal alcalino tales como las sales de sodio o potasio.

25 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden prepararse por cualquier método conveniente, por ejemplo por técnicas análogas a las descritas en la pa-

15-1-75.

tente belga número 783449.

Así de acuerdo con cualquier realización del
invento se proporciona un procedimiento para la pre-
paración de un compuesto antibiótico de fórmula general
I como se ha definido anteriormente o uno de sus deri-
vados no tóxico que comprende condensar un compuesto de
la fórmula



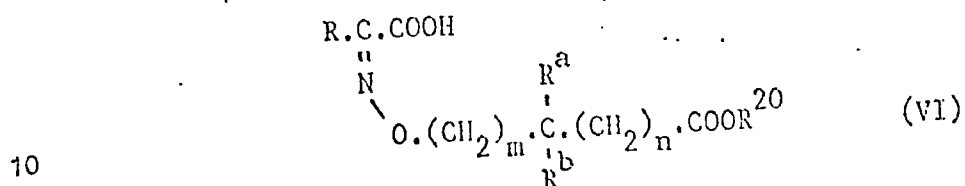
15

20

25

En donde B es S ó $\text{S} \rightarrow \text{O}$ (α - ó β -); R¹⁹ representa hidrógeno o un grupo de bloqueo de carboxilo, por ejemplo el residuo de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o un fenol formador de éster, silanol o estannanol (conteniendo preferiblemente dicho alcohol, fenol, silanol o estannanol 1-20 átomos de carbono) o un grupo anhídrido simétrico o mixto derivado de un ácido apropiado; y Z' es un grupo en el cual 2 átomos de carbono unen al átomo de azufre del núcleo y el átomo de carbono de la posición 4 de forma que el

5 compuesto posea insaturación Δ^2 ó Δ^3 o una sal, por ejemplo una sal de adición de ácido tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, metano sulfonato o tosilato, o su derivado sililado en N con un agente de acilación que corresponde a un ácido de fórmula:



15 (en donde R, R^a, R^b, m y n son como se han definido antes y R²⁰ un grupo de bloqueo de carboxilo, por ejemplo, un grupo como se ha definido antes respecto a R¹⁹); después de lo cual, si es necesario y/o se desea se lleva a cabo en cada caso, una cualquiera de las reacciones siguientes en cualquier secuencia apropiada:

- 20
- i) conversión de un isómero Δ^2 en el isómero Δ^3 deseado,
- ii) reducción de un compuesto en donde B es $\text{>S} \longrightarrow \text{O}$ para formar un compuesto en donde B es >S ,
- iii) reducción de un compuesto 3-azidometilo para formar un compuesto de 3-aminometilo,
- 25

- iv) acilación de un compuesto 3-aminometilo para formar un compuesto de 3-acilaminometilo,
- 5 v) reacción de un compuesto de 3-azidometilo con un dipolarófilo para formar un compuesto que tiene un anillo de poliazol unido al átomo de carbono de la posición 3 por medio de un grupo metileno,
- vi) desacilación de un compuesto de 3-aciloximetilo para formar un compuesto de 3-hidroxiometilo,
- vii) acilación de un compuesto de 3-hidroxiometilo para formar un compuesto de 3-aciloximetilo,
- 10 viii) carbamoilación de un compuesto de 3-hidroxiometilo para formar un compuesto de 3-carbamoiloximetilo no sustituido o sustituido, y
- ix) eliminar los grupos de bloqueo de carboxilo;
- 15 y finalmente recuperar el compuesto deseado de fórmula I o su derivado no tóxico, si es necesario, después de la separación de los isómeros.

Los derivados no tóxicos de los compuestos de fórmula I pueden formarse de cualquier modo conveniente, por ejemplo de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica. Así, por ejemplo, las sales de las bases pueden formarse por reacción del ácido de ce

20 falosporina con 2-etilhexanoato de sodio o 2-etilhexanoato de potasio. Los derivados de éster biológicamente aceptables pueden formarse empleando agentes de esterifi

25

cación convencionales. Los 1-óxidos pueden formarse por tratamiento del sulfuro de cefalosporina correspondiente con un agente oxidante apropiado, por ejemplo con un perácido tal como ácido metaperyódico, ácido peracético, ácido monoperftálico o ácido m-cloroperbenzoico, o con hipoclorito de t-butilo, siendo este último reaccionante empleado convenientemente en presencia de una base débil tal como piridina.

Los agentes de acilación que pueden emplearse en la preparación de compuestos de fórmula I incluyen los haluros de ácido, particularmente cloruros de ácido o bromuros de ácido. Tales agentes de acilación pueden prepararse por reacción de un ácido (VI) o su sal con un agente de halogenación, por ejemplo tetracloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Es ventajoso el tratamiento de la sal de sodio, potasio o trietilamonio del ácido (VI) con cloruro de oxalilo porque en estas condiciones la isomerización es mínima.

Las acilaciones que emplean haluros de ácido pueden efectuarse en medios de reacción acuosos y no acuosos, convenientemente a temperaturas desde -50 a +50°C, preferible menos -20 a +30°C, si se desea en presencia de un agente captador de ácido. Los medios de reacción adecuados incluyen cetonas acuosas tales como

15-1-75.

acetona acuosa, ésteres tales como acetato de etilo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, amidas tales como dimetilacetamida, nitrilos tales como acetonitrilo, o mezclas de dos o más de dichos disolventes. Los agentes captadores de ácidos adecuados incluyen aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina o dimetilaniлина), bases inorgánicas (por ejemplo, carbonato de calcio o bicarbonato de sodio), y oxiranos tales como óxidos de 1,2-alcoholeno inferior (por ejemplo óxido de etileno u óxido de propileno) que captan el haluro de hidrógeno liberado en la reacción de acilación.

Los ácidos de la fórmula VI pueden emplearse por sí mismos como agentes de acilación en la preparación de compuestos de fórmula I. Las acilaciones que emplean ácidos (VI) se realizan deseablemente en presencia de un agente de condensación, por ejemplo una carbodiimida tal como N,N'-dietil-carbodiimida, dipropilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida, N,N'-dici-clohexilcarbodiimida o N-etil-N'- γ -dimetilaminopropilcarbodiimida; un compuesto de carbonilo tal como carbonildiimidazol; o una sal de isoxazolinio tal como perclorato de N-etil-5-fenilisoxazolinio. Las reacciones de acilación de este tipo se efectúan deseablemente en un medio de reacción anhidro, por ejemplo, cloruro de metileno, dimetilformamida o acetonitrilo.

15-1-75.

La acilación puede también efectuarse con otros derivados que forman amida de los ácidos de fórmula VI tal como, por ejemplo, un anhídrido simétrico o un anhídrido mixto (por ejemplo con ácido piválico o formado con un haloformiato tal como alcoholhaloformiato inferior). El anhídrido mixto o simétrico puede generarse in situ; así, por ejemplo, un anhídrido mixto puede generarse empleando N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína. Los anhídridos mixtos pueden formarse también con ácidos fosforosos (por ejemplo ácidos fosfórico o fosforoso), ácido sulfúrico o ácidos sulfónico alifáticos o aromáticos (por ejemplo ácido p-toluen sulfónico).

Se apreciará que en los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula I en donde R^a o R^b representa carboxi será necesario en muchos casos proteger el grupo carboxi, por ejemplo por sustitución con un grupo de bloqueo de carboxilo, por ejemplo un grupo como se ha definido antes con referencia a R^{19} .

Pueden efectuarse cualquiera de las transformaciones de sustituyentes en la posición 3 que puedan ser necesarias en la preparación de los compuestos particulares de fórmula I, por ejemplo, por métodos descritos en la bibliografía.

15-1-75.

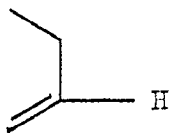
Los derivados de éster de Δ^2 -cefalospori-
na obtenido de acuerdo con el procedimiento del invento
pueden convertirse en el correspondiente derivado Δ^3
por tratamiento, por ejemplo del éster Δ^2 con una ba
se.

5
Los productos de reacción de cef-2-em pueden
también oxidarse para proporcionar el 1-óxido de cef-3-
-em correspondiente, por ejemplo por reacción con un
10 perácido como se ha mencionado anteriormente; si se
desea, el sulfóxido que resulta puede reducirse subsi-
guientemente como se ha descrito antes para obtener el
correspondiente sulfuro de cef-3-em.

15 Cuando se obtiene un compuesto en el cual
P es $\text{>S} \longrightarrow \text{O}$ este puede convertirse en el sulfuro
correspondiente, por ejemplo, por reducción de la sal
de aciloxisulfonio o alcohiloxisulfonio correspondiente
preparada in situ por reacción con, por ejemplo, un
cloruro de acetilo en el caso de una sal de acetoxisul-
20 fonio, efectuándose la reducción, por ejemplo, por di-
tionito de sodio o por ión yoduro como en una solución
de yoduro de potasio en un disolvente miscible con el
agua, por ejemplo ácido acético, tetrahidrofurano, dio-
xano, dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción
25 puede efectuarse a una temperatura de -20° a $+50^\circ\text{C}$.

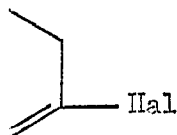
Cuando se obtiene un compuesto de fórmula I como una mezcla de isómeros, el isómero sin puede obtenerse, por ejemplo, por métodos convencionales, tales como cristalización o cromatografía. Los isómeros sin y anti pueden distinguirse por técnicas apropiadas, por ejemplo, por sus espectros ultravioletas, por cromatografía en capa fina o en papel o por su espectro de resonancia magnética protónica. Así, por ejemplo el espectro de r.m.p. de las soluciones DMSO-d₆ de los compuestos sin de Fórmula I presenta el doblete para la anida NH a un campo inferior que lo hacen las soluciones similares de los correspondiente isómeros anti. Estos factores pueden emplearse en reacciones de control.

Los materiales de partida de fórmula V en donde Z' es el grupo



pueden prepararse, por ejemplo, por los métodos de la patente belga 774.480 y la patente francesa 2.165.834. Los materiales de partida de fórmula V en donde Z' es un grupo de fórmula

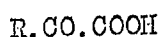
15-1-75.



5 (en donde Hal representa un átomo de halógeno tal como flúor, cloro o bromo) pueden prepararse, por ejemplo, como se ha descrito en la OLS alemana 2.408.686.

Los ácidos (VI) pueden obtenerse por reac-
ción de un ácido glicólico de fórmula

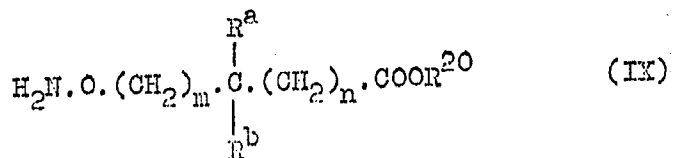
10



(VIII)

(en donde R tiene el significado antes definido) o su éster con un derivado de hidroxilamina de fórmula

15



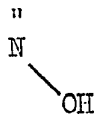
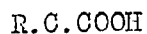
20

(en donde R^a , R^b , R^{20} , m y n tienen los significados antes definidos). El ácido o éster resultante pueden se-
pararse en sus isómeros sin y anti, por ejemplo, por
cristalización, cromatografía o destilación, después de
lo cual los derivados de éster pueden hidrolizarse para
obtener el ácido correspondiente.

25

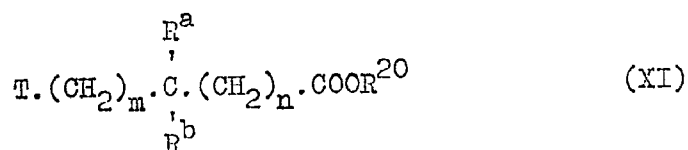
Los ácidos (VI) pueden prepararse por ete-
rificación de un ácido de fórmula

15-1-75.



(X)

5 (en donde R tiene el significado antes definido), por ejemplo por reacción con un compuesto de fórmula general



10

(en donde R^a , R^b , R^{20} , m y n son como se han definido antes y T es halógeno tal como cloro, bromo o yodo; sulfato o sulfonato tal como tosilato). La separación de los isómeros puede efectuarse bien antes o después de dicha eterificación. La reacción de eterificación se lleva a cabo deseablemente en presencia de una base, por ejemplo, t-butóxido de potasio o hidruro de sodio, y se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido, un éter cíclico tal como tetrahydrofurano o dioxano, o una amida N,N-disustituida tal como dimetilformamida. Bajo estas condiciones la configuración del grupo oximino no varía, sustancialmente por la reacción de eterificación.

25

15-1-75.

Los ácidos de fórmula VI y los agentes de

acilación derivados de estos (por ejemplo los haluros de acilo tal como el cloruro) son nuevos y comprenden un aspecto del presente invento.

5 Los grupos de bloqueo de carboxilo R^{20} y, cuando sea apropiado, R^{19} empleado en la preparación de los compuestos de fórmula I o en la preparación de los materiales de partida necesarios son deseablemente grupos que pueden eliminarse fácilmente en una etapa adecuada en la secuencia de reacción, convenientemente en 10 la última etapa. Sin embargo, puede ser conveniente en algunos casos emplear grupos de bloqueo de carboxilo metabólicamente lábiles y biológicamente aceptables tales como grupos aciloximetilo (por ejemplo pivaloiloxi metilo) y retener estos en el producto final para dar un derivado de éster biológicamente aceptable de un com 15 puesto de fórmula I.

Los grupos de bloqueo de carboxilo adecuados son bien conocidos en la técnica, incluyéndose una lista de grupos de bloqueo de carboxilo representativos en la patente belga 783.449. Los grupos de bloqueo de 20 carboxilo preferidos incluyen grupos arilalcoxycarbonilo inferior tal como p-metoxibenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo y difenilmetoxycarbonilo; grupos alcoxycarbonilo inferior tales como t-butoxycarbonilo; y grupos haloalcoxycarbonilo inferior tales como 2,2,2- 25 -tricloroetoxycarbonilo. El grupo de bloqueo de carboxi

lo puede separarse subsiguientemente por cualquiera de los métodos apropiados descritos en la bibliografía; así por ejemplo se aplica en muchos casos a las hidrólisis catalizadas por ácido o base, como son las hidrólisis catalizadas por enzimas.

5

Los compuestos antibióticos del invento, por ejemplo, compuestos de fórmula I y sus derivados no tóxicos, pueden formularse para administración de cualquier modo conveniente, por analogía con otros antibióticos y por tanto el invento incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antibiótico de acuerdo con el invento adaptado para empleo en medicina humana o veterinaria. Dichas composiciones pueden presentarse para empleo en forma convencional con ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos necesarios.

10

15

Los compuestos antibióticos de acuerdo con el invento pueden formularse para inyección y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, o en recipientes de dosis múltiples con un agente de conservación adicional. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativa-

25

15-1-75.

mente el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos.

5 Los compuestos antibióticos pueden presentarse también en forma adecuada para absorción por el tracto gastro-intestinal. Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden presentarse en forma de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, almidar, acacia, gelatina, sorbita, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbita o glicina; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tal como laurilsulfato de sodio. Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica. La preparación líquida oral puede estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o puede presentarse como un producto seco para reconstitución antes del empleo con agua u otro vehículo adecuado. Dicha preparación líquida puede contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo almidar de

10

15

20

25

15-1-75.

sorbital, metilcelulosa, almíbar de glucosa/azúcar, ce
latina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel
de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comesti
bles; agentes emulsificantes, por ejemplo lecitina, mo
5 nooleato de sorbitan o acacia; vehículos no acuosos
(que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo
aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres
aceitosos, propilenglicol o alcohol etílico; y agentes
de conservación, por ejemplo p-hidroxibenzoatos de meti
10 lo o propilo o ácido sórbico. Los compuestos antibióti-
cos pueden formularse también como supositorios, por
ejemplo, conteniendo bases de supositorios convenciona-
les tales como manteca de cacao u otro glicérido.

Las composiciones para medicina veterina
15 ria pueden formularse por ejemplo como preparaciones
intramamarias en bases bien de acción prolongada o
de liberación rápida.

Las composiciones pueden contener de 0,1%
en adelante, por ejemplo 0,1-99%, preferiblemente de
20 10-60% del material activo, dependiendo del método de
administración. Cuando las composiciones comprenden
unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferi-
blemente 50-1500 mg del ingrediente activo. La dosifi-
cación que se emplea para el tratamiento de seres huma-
25 nos adultos variará preferiblemente de 500 a 5000 mg

15-1-75.

por día, dependiendo de la vía y frecuencia de administración, aunque en el tratamiento de infecciones por Pseudomonas pueden requerirse dosis más altas diarias.

5 Los compuestos antibióticos de acuerdo con el invento pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antibióticos, por ejemplo penicilinas, tetracilinas u otras cefalosporinas.

10 Los ejemplos siguientes ilustran el invento. Todas las temperaturas están en °C. La estructura de los productos fue verificada por espectroscopia r.m.p. (Preparaciones y Ejemplos) y por espectroscopia i.r. (solamente Ejemplos).

Preparación 1

15 Acido 2-t-butoxicarbonilmetoxiamino-2-
-(fur-2-il)acético (isómero sin)

20 El pH de una mezcla de ácido fur-2-ilglicólico (4,2 g), p-butoxicarbonilmetoxiamina (4,5 g) y agua (50 ml) se ajustó a 5,0 con una solución de hidróxido sódico 2N. La solución resultante se agitó durante 16 horas. El pH de la solución se aumentó hasta 7,0, y la solución se lavó dos veces con éter. La solución acuosa se acidificó a pH 1,8 en éter, y se extrajo además con éter. Los extractos etéreos unidos se lavaron
25 (agua, salmuera saturada), se secaron y se concentraron

15-1-75.

para dar un sólido (7,62 g), que se cristalizó en tetracloruro de carbono para dar el compuesto del epígrafe (3,67 g, 46%) P. de F. 105,1 -106,2^o; λ_{max} (tampón de fosfato pH 6) 277,5 nm (ϵ 16300).

5 Preparación 2

Acido 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-
-(tien-3-il)acético (isómero sin)

Se hicieron reaccionar el ácido tien-3-ilglicoxílico y t-butoxicarbonilmetoxiamina como se ha descrito en la Preparación 1 para dar el compuesto del
10 enunciado, P. de F. 102,6-104,4^o (en tetracloruro de carbono); λ_{max} (tampon de fosfato pH6) 258 nm (ϵ 13700).

Preparación 3

15 Acido 2-RS- α -t-butoxicarboniloxiimino-2-
-(fur-2-il)acético (isómero sin)

a) (i) Una mezcla de N-hidroxiftalimida (24,5 g), carbonato de potasio anhidro (16,5 g), α -bromofenilacetato de t-butilo (41 g) y dimetilsulfóxido (225 ml) fue agitada durante 18 horas y luego se vertió sobre agua
20 (1,2 litros). El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó bien con agua, se secó y se cristalizó en disolventes (spirits) metilados industriales para dar N- α -(t-butoxicarbonil)benciloxi/ftalimida (41 g, 78%); P. de F. 120,6-121,5^o.

25
15-1-75.

(ii) A una solución de la oxiftalimida anterior (40 g) en diclorometano (500 ml) se añadió hidrato de hidrazina del 100,5 (11,4 ml). Se formó inmediatamente un precipitado. La mezcla se agitó durante 1,5 horas, después de lo cual se añadió suficiente solución de hidróxido de amonio 5N para disolver el precipitado. Se separaron las dos capas, y la capa acuosa se extrajo una vez con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos unidos se lavaron (agua, salmuera saturada), se secaron y se concentraron para dar α -(aminooxi)fenilacetato de t-butilo (25,0 g, 98%) como cristales incoloros, P. de F. 48,2 - 49,6°.

b) Se hizo reaccionar el ácido fur-2-ilglicoxílico y α -(aminooxi)fenilacetato de t-butilo como se ha descrito en la Preparación 1 para obtener el compuesto del epígrafe con un rendimiento del 42%, P. de F. 97,9-98,9° (en tetracloruro de carbono); λ_{\max} (tampón de fosfato pH 6) 278 nm (ϵ 18.400).

Preparación 4

20 Acido 2-t-butoxicarbonilmetoximinio-2-
-(tien-2-il)acético (isómero sin)

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 0,96 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió ácido 2-hidroximinio-2-(tien-2-il)acético (isómero sin) (1,71 g). La mezcla

25
15-1-75.

se agitó durante 30 minutos, después de este tiempo se añadió dimetilsulfóxido (25 ml) y se continuó la agitación durante una hora más. A la mezcla se añadió cloroacetato de t-butilo (1,78 g), que se agitó durante 16 horas y luego se vertió sobre agua (300 ml). Después de lavarse dos veces con éter, la fase acuosa se acidificó hasta pH 1,7. La extracción con éter y la concentración del líquido de lavado (agua, salmuera saturada) y los extractos secados dio un sólido (2,71 g) que se cristalizó en tetracloruro de carbono para dar el compuesto del epígrafe (0,952 g, 33%), P. de F. 88,3-91,3°; λ_{max} (tampón de fosfato pH 6) 270,5 y 288,5 nm (ϵ 9.200 y 10.800).

Preparación 5

15 Acido 2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-ilexiimino)-2-(fur-2-il)acético (isómero sin)

Una solución de ácido 2-(fur-2-il)-2-hidroxiiminoacético (isómero sin) (14,1 g) en dimetilsulfóxido (100 ml) se añadió toda de una vez a una solución agitada magnéticamente de t-butóxido de potasio (22,4 g) en dimetilsulfóxido (400 ml), manteniéndose la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno seca. Se formó un gel que, por agitación, llegó a dar un sólido amarillo finamente dividido. Se continuó la agitación durante una hora, y luego se añadió una solución de

25
15-1-75.

2-bromo-2-metil-propionato de t-butilo (24,0 g) en di-
metilsulfóxido (50 ml) durante una hora a la mezcla de
reacción a temperatura ambiente. Después de que se com-
pletó la adición, la solución resultante se agitó du-
5 rante una hora más. La mezcla de reacción se vertió en
hielo y agua (1,5 litros) y se acidificó con ácido clor-
hídrico concentrado en éter (500 ml) hasta pH 1,8. Se
separaron dos capas, y la capa acuosa se extrajo con
más éter. Los extractos etéreos unidos se lavaron una
10 vez con agua, y luego se extrajeron con una solución
acuosa de bicarbonato de sodio. Los extractos alcalinos
unidos se acidificaron en éter hasta pH 1,8 con ácido
clorhídrico concentrado, y la solución azida se extra-
jo con más éter. Los extractos etéreos unidos se lava-
15 ron (agua, salmuera saturada), se secaron y se concen-
traron hasta un aceite amarillo, que cristalizó bajo
alto vacío (22,41 g, 83%), λ_{max} (EtOH) 272,5 nm
(ϵ 15.400).

El sólido anterior (22,4 g) se cristalizó
20 en tetracloruro de carbono (25 ml) para dar el compues-
to del epígrafe (16,42 g, 61%), P. de F. 72,5-74,2°
(73,0°).

Preparaciones 6-20

Método A

25 Se formó la sal de dipotasio del ácido
15-1-75.

2-(fur-2-il)-2-hidroxiiminoacético (isómero sin) bajo una atmósfera de nitrógeno seca y se alcoholó con el éster de halo-t-butilo apropiado como se describe en la Preparación 5. Los productos se aislaron vertiéndolos sobre agua, acidificando y extrayendo de la forma convencional.

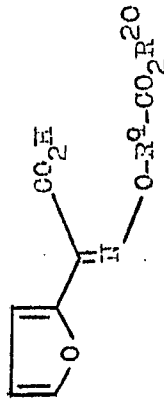
Método B

Como el método A pero empleando un éster de halo-difenilmetilo.

Los semiésteres preparados por estos métodos se recogen en la Tabla 1.

15-1-75.

TABLA 1



Preparación no	R ^Q	R ^{2O}	Método	P. de F. °C	λ _{max} , nm (disolvente)	ε
6		-C(CH ₃) ₃	A	69, 8-73, 4º	277 (tampon de pH6)	15.500
7	-CH ₂ -	"	A	107º	271 (EtOH)	13.700
8		"	A	106, 8-107, 3º	277, 5 (tam- pon de pH6)	15.100
9		-CHPh ₂	B	102-104º	275 (EtOH)	12.700
10		"	B	-	271, 5 (EtOH)	14.100
11		"	B	-	269 (EtOH)	13.200

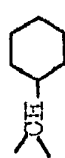
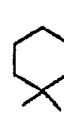
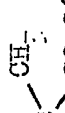
^e Representa isómeros (RS)

15-1-75.

TABLA 1 (cont.)

Preparación No	Valores de τ para d_6 -DMSO	
	R^a	R^{20}
6	5,31; 8,56	8,58
7	5,32	8,56
8	8,05; 8,30	8,63
9	5,1; 8,16; 8,7; 9,18	3,07(OH)
10	5,13; 8,11 9,07	3,09(OH)
11	8,08; 9,22	3,10(OH)

TABLA 1 (cont.)

Preparación No	R ¹	R ²	Método	P. de F. °C	λ _{max} nm (disolvente)	ε
12	$\text{>CH(CH}_2)_2\text{CH}_2^{\oplus}$	-C ₆ H ₅ 2	B	116-117°	270 (EtOH)	14.750
13	>CH-  $^{\oplus}$	-C ₆ H ₅ 2	B	-	270 (EtOH)	13.400
14	$\text{>CH-CH(OH)}_2^{\oplus}$	-C ₆ H ₅ 2	B	-	270,5 266,5 (EtOH)	13.700 13.250
15	$\text{>CH-CH}_2\text{CH=CH}_2^{\oplus}$	-C(OH ₂) ₃	A	77,0-80,3°	276,5 (tampon de pH6)	17.500
16		"	A	91,5°	276,5 (tampon de pH5)	16.700
17	>C-  $\text{CO}_2\text{C(OH)}_2^{\oplus}$	"	A	91,5-95,8°	276 (tampon de pH6)	15.800

15-1-75.


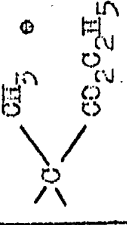
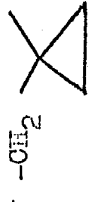
15-1-75.

TABLA 1 (Cont.)

Preparación No	Valores τ (disolvente)	
	R^q	R^{20}
12	5,10; 7,9-8,9; 9,1 (d_6 -DMSO)	3,08(OH)
13	5,32; 7,8-9,2 (d_6 -DMSO)	3,07(OH)
14	5,14; 7,68; 8,95 9,15 ($CDCl_3$)	3,05(OH)
15	4,26; 4,86; 4,91 5,38; 7,44 (d_6 -DMSO)	8,60
16	8,12; 8,50 (d_6 -DMSO)	8,57
17	8,39; 8,56 (d_6 -DMSO)	8,56

15-1-75.

TABLA 1 (cont.)

Preparación No	R ¹	R ²⁰	Método	P. de F. °C	λ_{max} , m μ (disolvente)	ξ
18		-C(CH ₃) ₃	A	113-114 ^o	278 (tampón de pH6)	17.200
19		"	A	+	-	-
20		-CHPh ₂	B	-	-	-

^o Representa isómeros (RS)

Sal de +N-bencil-2-Feniletilamonió. P. de F. 129^o

TABLA 1 (cont.)

Preparación No	Valores de τ para d_6 -DMSO	
	R ¹	R ²
18	7,4-8,3	8,59
19	5,76; 8,74; 8,33 (CH ₂)	8,54
20	5,49; 8,6-8,9	3,15 (CH)

15-1-75.

Preparación 21

Acido 2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-ilo-
xiimino)-2-(tien-2-il)acético (isómeros sin)

5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del ácido 2-hidroxiimino-2-(tien-2-il)acético (isómero sin) y 2-bromo-2-metilpropionato de t-butilo, de forma similar a la descrita para la preparación 5, con un rendimiento del 78% como un aceite incoloro, y se caracterizó como la sal de N-bencil-2-feniletilamonio, 10 P. de F. 201,3-201,9 α (en etanol).

Preparación 22

Acido 2-(2-t-butoxicarboniletoxiimino)-2-
-(fur-2-il)acético (isómero sin)

15 A una mezcla de ácido metil-acetohidroximi-
co $\text{CH}_3\text{C}(\text{:NOH})\text{OCH}_3$ (8,9 g) y acrilato de t-butilo (12,8 g) se añadió una solución de t-butóxido de potasio (0,1 g) en t-butanol (1 ml). La mezcla se mantuvo a 0 α durante 65 horas, luego se lavó con agua, secó y 20 destiló para dar acetohidroximato de 2-t-butoxicarboniletíl-metilo (2,37 g, 11,3) P. de Eb. 85-87 α /1,2 mm Hg.

25 A una solución de ácido fur-2-ilglioxílico (1,26 g) en agua (50 ml) se añadió acetohidroximato de 2-t-butoxicarboniletíl-metilo (2,15 g) y metanol suficiente para dar una mezcla homogénea, que se agitó du-
15-1-75.

rante 30 minutos a pH 1,5. El pH se ajustó a 4,5 con una solución de hidróxido sódico 2N y la mezcla se agitó durante 16 horas más, hasta que la reacción casi se hubo completado. El metanol se separó bajo presión reducida, el pH del residuo se elevó hasta 7,0, y la mezcla acuosa se lavó dos veces con éter. La fase acuosa se acidificó en presencia de diclorometano a pH 1,7, y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Los extractos de diclorometano unidos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para dar un sólido de color cervato (1,53 g) (mezcla de isómeros sin y anti, 85:15) que se cristalizó en tetracloruro de carbono para dar el compuesto del epígrafe, (0,975 g, 34%), P. de F. 74,7-77,2°; λ_{\max} (tampon de pH 6) 277 nm (ϵ 16.500).

Preparación 23

1-bromociclopentanocarboxilato de t-butilo

A una mezcla de ácido 1-bromociclopentano carboxílico (36,99 g) y éter anhidro (35 ml) en una botella a presión de 500 ml, que contiene un agitador de varilla magnético, se añadió ácido sulfúrico concentrado (3,5 ml), seguido por isobuteno precondensado (150 ml). La botella se cerró herméticamente, y agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se abrió luego la botella, y se evaporó el isobuteno en exceso, y el resi

15-1-75.

duo en éter se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa y agua, se secó y se concentró. El residuo se destiló bajo presión reducida para dar el éster del epígrafe (P. de eb. 66-74^o/0,5-2,0 mm) (33,6 g, 70%);
5 ν_{max} (CIBr₃) 1702 cm⁻¹; τ (CDCl₃) 7,78, 8,20 (protones de ciclopentano) y 8,54 (C(CH₃)₃).

Preparación 24

α -bromohexanoato de difenilmetilo

Se trató gota a gota con agitación el
10 ácido α -bromohexanoico (1,95 g) en disolvente ligero de petróleo (25 ml, P. de eb. 40-60^oC) con una solución patrón de difenildiazometano en disolventes de petróleo (P. de Eb. 40-60^o) (aproximadamente 3,8 milimoles/10 ml) hasta que persista un color violeta pálido.
15 La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se separó el disolvente a vacío. El aceite resultante en acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio luego con agua y se secó. La separación del
20 disolvente dio el éster del epígrafe (3,0 g, 90%),
 λ_{max} (EtOH) 252, 258, 263,5, 267,5 y 276 nm (ϵ 1650, 1600, 1350, 1150 y 850).

Preparaciones 25-34

Esteres del ácido α -halocarboxílico sustituido

25
15-1-75.

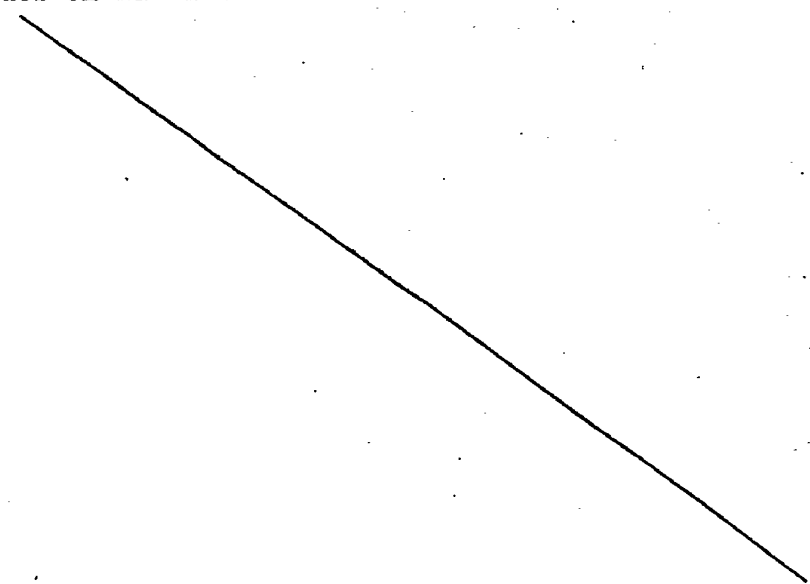
Método A

5 El ácido α -halocarboxílico apropiado se trató con isobuteno y ácido sulfúrico concentrado en una botella a presión a la temperatura ambiente durante 10-40 horas por el método descrito en la Preparación 23 para dar los ésteres de t-butilo enumerados en la Tabla 2.

Método B


10 El ácido α -halocarboxílico apropiado en un disolvente (por ejemplo, éter, petróleo, acetato de etilo) se trató con una solución de difenildiazometano hasta que se obtuvo un color tenue permanente. El éster se lava con álcali de la forma descrita en la Preparación 24 para dar los ésteres de difenilmetilo recogidos en la Tabla 2.

15



15-1-75.

TABLA 2 X-R^Q-CO₂R²⁰

Preparación No	X	R ^Q	R ²⁰	Método	ν _{max} Ester (CHBr ₃) cm ⁻¹
25	Cl	-CH ₂ -	-C(OH ₃) ₃	A	1735
26	Br	>C(OH ₃) ₂	"	A	1716
27	Br	>CHCH ₂ CH ₃ ^e	-CHPh ₂	B	1737
28	Br	>C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	"	B	1729
29	Br	>CH(OH ₂) ₂ CH ₃ ^e	"	B	1730
30	Br	>CH- 	"	B	1725, 1245
31	Br	>CHCH(OH ₃) ₂ ^e	"	B	1758



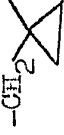
^e Representa isómeros (RS)

TABLA 2 (cont.)

Preparación Nº	Valores de τ (disolvente)	
	R ^d	R ²⁰
25	4,06(CDCl ₃)	8,53
26	5,74; 8,22 (CDCl ₃)	8,51
27	5,29; 7,97; 9,07 (d ₆ -DMSO)	3,10 (OH)
28	7,81; 9,10 (d ₆ -DMSO)	3,06 (OH)
29	5,24; 7,7-8,9; 9,12 (d ₆ -DMSO)	3,09 (OH)
30	5,45; 7,8-9,3 (d ₆ -DMSO)	3,04 (OH)
31	5,40; 7,79; 9,0; 9,08 (d ₆ -DMSO)	3,10 (OH)

15-1-75.

TABLA 2 (cont.)

Preparación No	X	R ^o	R ²⁰	Método	Ester) _{max} CH ⁻¹ (CHBr ₂)
32	Br		-C(CH ₃) ₃	A	1710
33	Br		"	A	1714
34	Br		-ClPn ₂	B	-

15-1-75.

15-1-75.

TABLA 2 (cont.)

Preparación No	Valores de Z ($CHCl_3$)	
	R^0	R^{20}
32	7,9; 8,0-8,9	8,51
33	6,9-7,6; 7,7-8,3	8,52
34	6,29; 8,2-9,1	3,08 (CH)

Preparación 35

2-bromo-2-metilmalonato de di-t-butilo

5 A una suspensión agitada de hidruro de so-
dio (1,7 g, dispersión en aceite al 80%) en tetrahidrofu-
rano (60 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió
metilmalonato de di-t-butilo (11,52 g). La mezcla se
agitó a 60-70° durante 1,5 horas para dar una solución
transparente. Esta solución se enfrió a -25°, y se añadi-
10 dió rápidamente una solución de bromo (2,6 ml) en diclo-
rometano (30 ml). Se dejó que la solución se calentara
hasta la temperatura ambiente, y luego se concentró.
El residuo en éter se lavó con agua, se secó y se desti-
ló fraccionadamente bajo presión reducida para dar el
15 compuesto del epígrafe p. de eb. 78-86°/1,0 mm Hg,
(7,56 g, 49%); $\nu_{\max}(\text{CHBr}_2)$ 1730 cm^{-1} (CO_2Bu^t); $\tau(\text{CDCl}_3)$
comprende los valores 8,05 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) y 8,53 (2s, CH_3
y $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Preparación 36

2-bromo-2-metilmalonato de t-butil-etilo

20 El compuesto del epígrafe se preparó de
forma similar al que se empleó para el éster de dibutilo
en la Preparación 35, con un rendimiento del 83%, P. de
Eb. 64-68°/0,03 mm Hg.

Preparación 37

Acido 1-bromometilciclopropan-1-carboxílico

25

15-1-75.

La bromación del ácido ciclobutanocarbo-
xilico conduce al bromoácido correspondiente junto
el ácido del epígrafe (aproximadamente 15% de rendimien-
to), P. de F. 83-84a (disolventes de petróleo P. de Eb.
5 60-80a); τ valores de (D_G -DMSO) 6,25, 8,65 y 8,90.

EJEMPLO 1

a) Acido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-2-t-butoxicarbonil-
metoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxí-
lico (isómero sin)

10 Se añadió a 5a cloruro de oxalilo (0,45
ml) a una solución agitada de ácido 2-t-butoxicarbonil
metoxiimino-2-(fur-2-il)acético (isómero sin) (1,35 g)
en diclorometano anhidro (50 ml) que contiene trietila-
mina (0,7 ml) y dimetilformamida (1 gota). La solución
15 se agitó a 5a durante una hora y luego se evaporó has-
ta sequedad a 5a. El residuo se puso en suspensión en
acetona (50 ml) y se adicionó durante 30 minutos a una
solución agitada enfriada con hielo de ácido (6R,7R)-3-
-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxílico (1,36 g) en
20 agua (100 ml) y acetona (50 ml) que contenía bicarbona-
to de sodio (1,0 g). La mezcla de reacción se agitó du-
rante una hora, después de lo cual la acetona se eva-
poró a presión reducida. El residuo se acidificó a pH
1,8, y esta mezcla se extrajo con éter. Los extractos
25 reunidos se lavaron (agua, salmuera saturada), secaron

15-1-75.

y evaporaron para dar el compuesto del epígrafe (2,52 g, 96%) como una espuma amarilla pálida, $[\alpha]_D^{+28,52}$ (c 0,96, DMSO); λ_{\max} (tampón de fosfato pH 6) 276,5 nm (ϵ 17.900).

5 b) Sal disódica del ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-
-2-carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)-acetamidocef-3-
-em-4-carboxílico (isómero sin)

Se mantuvo a temperatura ambiente duran-
te 5 minutos una solución del ácido (6R,7R)-3-acetoxime-
10 til-7-2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)aceta-
midocef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (1,422 g) y
anisol (0,25 ml) en ácido trifluoroacético (5 ml). La
mezcla se concentró a presión reducida, se añadió ace-
tato de etilo (10 ml) y la mezcla se volvió a evaporar.
15 El residuo se distribuyó entre éter y solución de bi-
carbonato de sodio. La capa etérea se extrajo adicio-
nalmente con solución de bicarbonato de sodio y los ex-
tractos alcalinos reunidos se acidificaron hasta pH 1,8
bajo éter. La mezcla ácida se extrajo con éter, y los
20 extractos etéreos reunidos se lavaron (agua, salmuera
saturada), secaron y evaporaron para dar el ácido dicar-
boxílico que corresponde al compuesto del epígrafe.
(942 mg, 74%), τ (d_6 - DMSO) comprende los valores
0,24 (d, J 8Hz, NH), 4,13 (dd, 7-H), y 5,31 (s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$).

25

Este di-ácido (900 mg) en acetona (9 ml)

15-1-75.

se neutralizó con una solución de 2-etilhexanoato de sodio (700 mg) en acetona (5 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y luego se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con un poco de acetona y se secó para dar el compuesto del epígrafe. (807 mg, 60%), $[\alpha]_D^{25} + 15^\circ$ (c 1,08, DMSO); ν_{\max} (Nujol) 1766 cm^{-1} (β -lactama).

Ejemplos 2-26

Procedimiento general para la preparación de los ácidos (6R,7R)-7-(2-aryl-2-carboxi-R⁹-oximinoacetamido)-3-(sustituido)cef-3-em-4-carboxílicos (isómeros sin) y/o sus sales.

Método A)

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, una solución del ácido 2-aryl-2-t-butoxicarbonil-R⁹-oximinoacético apropiado (isómero sin) (1 equivalente) en cloruro de metileno que contenía opcionalmente algunas gotas de N,N-dimetil-formamida y tricetilamina (1 equivalente) se trató con cloruro de oxalilo (1 equivalente) a 0-5^o durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se evaporó luego hasta sequedad. El residuo se puso en suspensión o se disolvió en acetona y se añadió a una solución agitada enfriada con hielo del ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxílico (1,1,2 equivalentes) en agua o una mezcla de aceto

20

25

15-1-75.

na y agua que contenía hidrógeno carbonato de sodio (2,2,5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5-2,5 horas, dejando que la temperatura alcanzase la temperatura ambiente, después de lo cual la acetona se separó a presión reducida. Se ajustó el pH a 1,5-2,0 y se extrajo el producto con acetato de etilo (alternativamente pueden emplearse éter o cloruro de metileno). La capa orgánica se lavó con agua y/o salmuera saturada, secó y evaporó para dar el ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-(2-aril-2-t-butoxicarbonil-R^q-oxiiminoacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) correspondiente que se caracterizó por rotación óptica y/o por espectroscopía.

Los ésteres de t-butilo fueron desprotegidos por tratamiento con ácido trifluoroacético que contenía anisol a temperatura ambiente durante al menos 5 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el producto se aisló por trituración o por distribución entre acetato de etilo (o éter) y una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, separando los extractos acuosos, acidificando estos extractos en acetato de etilo y aislando el ácido dicarboxílico del epígrafe por el método usual. Los productos se recogen en la Tabla 3.

24
15-1-75.

Método B

Como el Método A excepto que se empleó el ácido 2-aril-2-difenilmetoxicarbonil-R^d-oxiiminoacético (isómero sin) apropiado en lugar del éster de t-butilo. Los productos se recogen en la Tabla 3.

5

Método C

Como el Método A o el B excepto que el ácido dicarboxílico se convirtió en su sal disódica por tratamiento de una solución del ácido en acetona con una solución de 2-etil-hexanoato de sodio en acetona. La sal disódica precipitada se lavó y secó. Los productos se recogen en la Tabla 3.

10

Método D

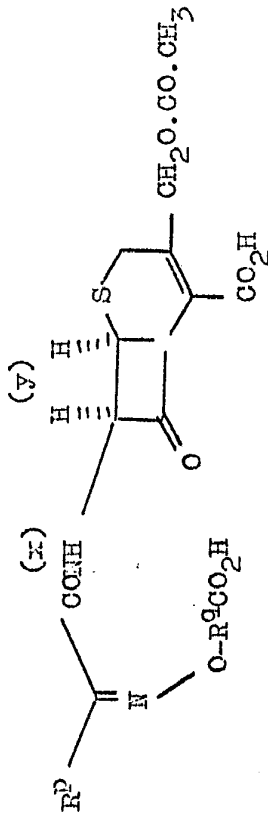
Como el Método A excepto que se empleó un ácido (6R,7R)-3(metil sustituido)-7-aminocef-3-em-4-carboxílico o su sal en lugar del ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxílico. Los productos se recogen en la Tabla 4.

15

15-1-75.

15-1-75.

TABLA 2



Ej. No	R ^P	R ^Q	Sal	Método	$[\alpha]_D^{20}$ (DMSO)	λ_{max} nm (tampon de pH 6)	ξ	β -lactama λ_{max} , cm ⁻¹ (Nujol)
2		-CH ₂ -	disódica	A, C	+26,5 ^{ee}	263 292	14.900 10.200	1762
3		-CH ₂ -	-	A	+35 ^{ee}	262	19.700	1798
4		>CHPh^{ee}	-	A	+48 ^{ee}	277,5	18.700	1778
5		>CHCH_3^{ee}	disódica	A, C	+63 ^{ee}	275	16.800	1764
6		$\text{>C(CH}_3)_2$	disódica	A, C	+95 ^{ee}	274	16.800	1768

^{ee} Representa isómeros (RS)

15-1-75.

TABLA 5 (cont.)

Ejemplo No	Valores de τ^e para d_6 -DMSO a 100 MHz			R ^a
	x	y		
2	0,15	4,10		5,32
3	0,26	4,05		5,27
4	0,15; 0,20	4,08; 4,16		4,28; 4,32(OH) 2,3 - 2,6(Ph)
5	0,29	4,10		5,27(OH) 8,54(CH ₃)
6	0,32	4,05		8,47

^e Valores para ácidos libres.

FABIA 3 (cont.)

Ej. No	R ²	R ¹	Sal	Método	[α] _D ²⁰ (DMSO)	λ _{max} nm (tempón de pH 6)	ε	β-lectama } max. cm ⁻¹ (Nujol)
7			disódica	A, C	+62º	276	16.800	1756
8			disódica	A, C	+40º	276	15.400	1760
9			disódica	A, C	+76,5º	275	15.500	1756
10			-	A	+43º	274,5	10.100	1760
11			-	A, B	+28º	274	14.600	1780
12			-	A	+21º	275,5	17.200	1790

eo Representa isómeros (RS)

15-1-75.

15-1-75.

TABLA 3 (cont.)

Ejemplo - No	Valores de ζ^e para d_6 -DMSO a 100 MHz		
	x	y	R ^a
7	0,38	4,10	7,90 y 8,28
8	0,29	~4,15	4,1, ~4,8, 5,34, 7,38
9	0,38	4,13	8,20, 8,50
10	0,37	4,16	8,36
11	0,31	4,09	7,56, 8,08
12	0,33	4,16	5,80, 8,33, 8,80

^e Valores para ácidos libres.

TABLA 3 (cont.)

Ej. No	R ^P	R ^Q	Sal	Método	[α] _D ²⁰ (DMSO)	λ _{max} , nm (tampón de pH 6)	ε	β-lactama μ _{max} , cm ⁻¹ (Nujol)
13		^{ee} >CH(CH ₂) ₃ CH ₃	-	B	+45 ^o	274	19.150	1771
14		^{ee} >CHCH ₂ CH ₂	-	B	+57 ^o	274	18.000	1776
15		>C(C ₂ H ₅) ₂	-	B	+44 ^o	272,5	17.000	1773
16		^{ee} >CH(CH ₂) ₂ CH ₃	-	B	+53 ^o	273	16.900	1780
17		^{ee} >CH-C ₆ H ₁₁	-	B	+41 ^o	275	18.250	1782
18		^{ee} >CHCH(CH ₃) ₂	-	B	+69 ^o	273	18.100	1781

^{ee} Representa isómeros (RS)

15-1-75.

TABLA 3 (cont.)

Ejemplo No	Valores de τ^e para d_6 -DMSO a 100 MHz		
	x	y	R^a
13	0,31	4,11	5,40; 8,2; 8,6; 9,1
14	0,35	4,10	5,45; 5,50
15	0,41	4,13	8,12; 9,01
16	0,37	4,16	8,1; 9,2
17	0,4	4,10	5,40; 5,42
18	0,38	4,12	8,2; 8,5; 9,1
		4,18	5,65; 8,0 - 9,2
		4,14	5,61; 5,69
			7,85; 9,0

^e Valores para ácidos libres.

TABLA 3 (cont.)





Ej. No	R ²	R ¹	Sal	Método	$[\alpha]_D^{25}$ (DMSO)	λ_{max} , nm (tampon de pH 6)	ϵ	β -lactama λ_{max} , cm ⁻¹ (Nujol)
19		$>C(CH_3)_2$	-	A	+62,5 ^o	262	13.900	1784
20		$-CH_2CH_2-$	-	A	+31 ^o	276,5	15.800	1784
21		$-CH_2$ 	-	B	+45 ^o	276	17.250	1738

TABLA 3 (cont.)

Ejemplo No	Valores de ζ^e para d_6 -DMSO a 100 MHz		
	x	y	R ^q
19	0,37	4,10	8,51
20	0,28	4,19	5,68; 7,34
21	0,33	4,17	5,68; 8,7-9,0

15-1-75.

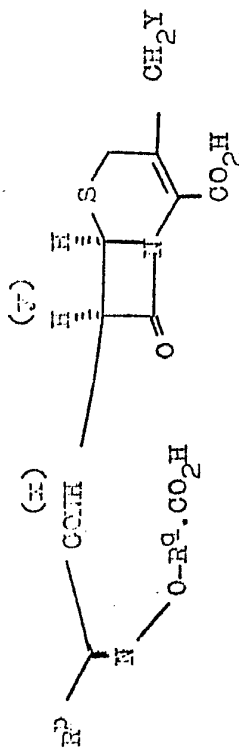


TABLA 4

Ej. No	R ^p	R ^p	Y	Sal	Método	$[\alpha]_D^{20}$ (DMSO)	λ_{max} , nm (tampon de pH 6)	ϵ	β -lactama λ_{max} , cm ⁻¹ (Nujol)
22		-CH ₂ -	-N ₃	-	D	+35 ^o (dioxan)	275	15.200	1770
23			-COONHCH ₃	-	D	+41,2 ^o (DMSO)	277	17.850	1780
24		-CH ₂ -	-COONH ₂	disódica	D	+47,5 ^o (DMSO)	264	13.900	1770
25			-COONH ₂	-	D	+26 ^o (DMSO)	277,5	15.100	1788
26		>C(CH ₃) ₂	-COONH ₂	disódica	D	+44 ^o (H ₂ O)	274,5	14.950	1773

15-1-75.

TABLA 4 (cont.)

Ejemplo Nº	Valores de τ^e para d_C -DMSO a 100 MHz		
	x	y	R ^q
22	0,14	4,10	5,31
23	0,48	4,18	7,95; 8,3
24	0,25	4,13	5,33
25	0,34	4,12	7,56; 8,10
26	0,44	4,15	8,52

15-1-75.

Ejemplo 27

Acido (6R,7R)-7- $\sqrt{2}$ -carboximetoxiimino-2-
-(fur-2-il)-acetamido-7-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)
cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin).

5 Una solución del ácido 2-t-butoxicarbonil
metoxiimino-2-(fur-2-il)acético (isómero sin) (0,97 g)
en cloruro de metileno (20 ml) se añadió gota a gota a
temperatura ambiente durante 15 minutos a una solución
agitada de (6R,7R)-7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiome-
10 til)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1,484 g) y
diciclohexilcarbodiimida (0,743 g) en cloruro de metile
no (45 ml). Después de agitación durante 2 horas más el
disolvente se separó por evaporación, y el residuo se
agitó durante 5 minutos con acetato de etilo (50 ml) y
15 se filtró. El filtrado se lavó con solución de bicarbona
to de sodio saturada, se diluyó con un volumen igual de
agua y luego con salmuera (25 ml de cada una), se secó
y se evaporó hasta una espuma (2,5 g) que se disolvió
en benzeno y purificó por cromatografía sobre Kieselgel
20 (70 g). La elución con benzeno:acetato de etilo (10:1),
la combinación de las fracciones apropiadas y la evapo-
ración hasta sequedad dio una espuma (2,05 g) que se di
solvió en acetato de etilo y se introdujo en petróleos
ligeros para dar (6R,7R)-7- $\sqrt{2}$ -t-butoxicarbonilmetoximi-
25 no-2-(fur-2-il)-acetamido-7-3-(1-metiltetrazol-5-iltiome-
15-1-75.

til)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin) (2,02 g, 90%) como un sólido blanco amorfo $[\alpha]_D^{23} - 102^\circ$ (c 0,99, CHCl₃); λ_{max} (EtOH) 278 nm (ϵ 19.800).

5 Una solución de este diéster (1,93 g) en una mezcla de ácido trifluoroacético (7,7 ml) y anisol (1,9 ml) se mantuvo a 0° durante 10 minutos y luego se añadió a una mezcla de bicarbonato de sodio saturado y agua (1:3, 850 ml). Después de agitar durante 10 minutos se lavó la mezcla con acetato de etilo, se cubrió con más acetato de etilo (200 ml) y se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. Se separó la fase orgánica, lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó hasta una espuma (1,54 g). La cromatografía de capa fina indicó que la desprotección era incompleta y el producto se volvió a tratar con ácido trifluoroacético (4,3 ml) y anisol (1,1 ml) a 20° durante 15 minutos, después de lo cual se aisló el producto como una espuma (1,3 g) como se ha descrito antes. Esta espuma en acetato de etilo se introdujo en petróleos ligeros para dar el ácido dicarboxílico del epígrafe (0,8 g, 59%) como un sólido blanco amorfo, $[\alpha]_D^{23} - 99^\circ$ (c 1,05, acetona); λ_{max} . (tampón de fosfato pH 6 - 0,1M) 277 nm (ϵ 21.900); ν_{max} . (Nujol) 1780 cm⁻¹; τ (d_G-DMSO) comprende los valores 0,19 (d, NH), 4,14 (dd, 7-H), 5,30

15-1-75.

(s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$).

Ejemplo 28

Acido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- β -
-carboximetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-
5 -carboxílico (isómero sin)

La sal difenilmetílica del ácido (6R,7R)-
-7-amino-3-carbamoiloximetil-cef-3-em-4-carboxilato-to
luen-p-sulfónico (2,08 g) se disolvió en una mezcla de
acetato de etilo (60 ml) y bicarbonato de sodio acuoso
10 saturado (60 ml). Se separó la capa de acetato de etilo,
se lavó con agua, se secó y se evaporó hasta una espu-
ma.

El ácido 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-
-(fur-2-il)acético (isómero sin) (1,0 g) y dicitclohexil
15 carbodimida (0,76 g) disueltos en un pequeño volumen
de diclorometano anhidro se añadieron a una solución
de la amina anterior disuelta en diclorometano anhidro
(20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 32 durante 35
minutos, separándose por cristalización durante dicho
20 tiempo N,N-diciclohexilurea. Esta se separó por filtra-
ción y el filtrado se evaporó hasta un aceite que soli-
dificó por trituración con éter diisopropílico. El pro-
ducto sólido se disolvió en etanol y decoloró con car-
bón vegetal. La evaporación de la solución dio (6R,7R)-
25 -3-carbamoiloximetil-7- β -t-butoxicarbonilmetoxiimino-

15-1-75.

-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxilato de difenil-
metilo (isómero sin) (2,08 g, 86.); p. de f. 97-98°;
 $[\alpha]_D^{25} + 5,5^{\circ}$ (c 1,00, DMSO); $\lambda_{max.}$ (EtOH) 276,5 nm
(ϵ 17.250).

5 El ácido trifluoroacético (6 ml) se añadió a una suspensión del diéster anterior (2,08 g) en anisol (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20° durante 25 minutos. La solución se vertió en una mezcla de acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio, separándose la capa acuosa y lavándose con acetato de etilo. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 2N para reducir el pH a 2. Luego se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó hasta un aceite amarillo. La r.m.p. indicó que este producto era el ácido (6R,7R)-3-carbamiloxi-
10 metil-7-~~2~~-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)ace-
15 tamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin).

Este ácido se trató con anisol (4 ml) y ácido trifluoroacético (4 ml) a 20° durante 30 minutos y la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2N bajo acetato de etilo. La evaporación de la capa de acetato de etilo dio un sólido que se purificó por precipitación en acetato de etilo

25
15-1-75.

con éter diisopropílico y se separó por filtración para dar el ácido dicarboxílico del epígrafe. (620 mg, 44,5); p. de f. 159-161^o; $\epsilon_{\text{D}}^{21} + 35^{\circ}$ (c 1,0, DMSO); λ_{max} . (tampón de fosfato pH 6) 275 nm (ϵ 15.400); ν_{max} . (Nujol) 1778 cm^{-1} , τ (d_6 -DMSO) comprende los valores 0,20 (d, NH) 4,15 (dd, 7-H) 5,32 (s, C(CH₃)₂).

Ejemplos 29-42

Procedimiento general para la preparación de los ácidos (6R,7R)-7-[2-carboxi-R^q-oxiimino-2-(fur-2-il)acetamido]-3-(sustituido)cef-3-em-4-carboxílico (isómeros sin) empleando dicitclohexilcarbodiimida

(i) A una solución de un (6R,7R)-7-amino-3-(sustituido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1 equivalente) y dicitclohexilcarbodiimida (1-1,3 equivalentes) en cloruro de metileno anhidro se añadió a 0,25^o una solución del ácido 2-t-butoxicarbonil-R^q-oxiimino-2-(fur-2-il)acético apropiado (isómero sin) (1-1,15 equivalentes) en cloruro de metileno anhidro. Después de agitar durante 0,5-5,0 horas se separó por filtración la dicitclohexilurea y el filtrado se evaporó. El residuo en acetato de etilo o cloruro de metileno se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera; se secó y evaporó. Se purificó el diéster por cromatografía sobre sílice o, después de decoloración con carbón vegetal, por trituración o cristalización. El producto

15-1-75.

Se caracterizó por su espectro r.m.p. y por cromatografía en capa fina.

5 Cuando el material de partida de 7-amino era asequible como sal de adición de ácido la base libre se liberó por agitación con una mezcla de acetato de etilo (o cloruro de metileno) y un exceso de una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de lavar con agua y salmuera la capa orgánica se evaporó hasta sequedad y la amina libre se empleó como se describe an
10 terriormente.

(ii) Método A. Los diésteres intermedios así obtenidos se desprotegieron por disolución en una mezcla de ácido trifluoroacético (3-10 ml/1 g de diéster) y anisol (0,8-12 ml/1 g de diéster) y se mantuvo entre 0º y la
15 temperatura ambiente de 5 minutos a 2,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió a una mezcla de acetato de etilo o éter y bicarbonato de sodio acuoso en exceso, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se cubrió con acetato de
20 etilo y se acidificó con ácido clorhídrico a pH 1-2. Se lavó la capa orgánica, se secó y evaporó para dar el ácido dicarboxílico requerido.

(iii) Método B.

25 En algunos casos en los que el tratamiento con ácido trifluoroacético fue insuficiente para com
15-1-75.

pletar la desprotección del monoéster intermedio (generalmente en grupo t-butoxicarbonilo se separó más lentamente que el grupo difenilmetoxicarbonilo) se volvió a tratar con ácido trifluoroacético y anisol y el diácido se aisló como se describe anteriormente.

5

(iii) Método C

El derivado de β -carboxivinilo descrito en el Ejemplo 36 se preparó a partir de un derivado 7-amino en el que ambos grupos carboxi se protegieron como el éster de difenilmetilo. El triéster resultante se desprotegió como en el método B para proporcionar el ácido tricarboxílico requerido.

10

Las propiedades de los productos de reacción se recogen en la Tabla 5.

15-1-75.

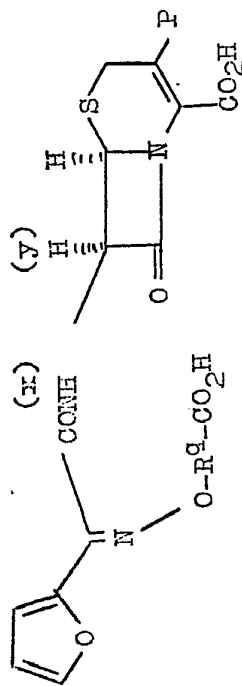


TABLA 5


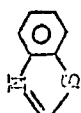
Ej. No	R ⁹	P	Método	[α] _D (disolvente)	λ _{max} , nm (disolvente)	ε	β-lactama ν _{max} , cm ⁻¹ (Nujol)
29	>C(CH ₃) ₂	-CH ₂ S N - N N CH ₃	B	-12° (H ₂ O)	278 (tampon de pH 6)	20.050	1781
30	>C(CH ₃) ₂	-CH ₂ CCOCH ₂	B	+62° (EtOH)	275 (tampon de pH 6)	14.850	1775
31	-CH ₂ -	-CH=CHCO ₂ CH ₃ (trans)	B	-108° (NaHCO ₃ eq.)	295 (tampon de pH 6)	26.200	1775
32	>C(CH ₃) ₂	-CH ₂ S H - N S CH ₃	A	-48° (DMSO)	278 (tampon de pH 6)	21.800	1780

TABLA 5 (cont.)

Ejemplo No	Valores de τ para d_6 -DMSO a 100 MHz		
	π	$\bar{\nu}$	R^a
29	0,33	4,1	8,51
30	0,24	4,14	8,52
31	0,20	4,08	5,32
32	0,58	4,1	8,49; 8,57

15-1-75.

TABLA 5 (cont.)

Ej. No	R ⁹	P	Método	$\angle \alpha \angle_D$ (disolvente)	λ_{max} , nm (disolvente)	ϵ	β -lactame, λ_{max} , cm ⁻¹ (Nujol)
33	C(CH ₃) ₂	Cl	B	+92,5 ^o (CHCl ₃)	272,5 (EtOH)	16.600	1780
34		-CH ₂ S- 	A	-89 ^o (DMSO)	221 283 (tampon de pH 6)	23.900 21.550	1772
35	"	-CH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ (trans)	B	-8 ^o (NaHCO ₃ aq.)	295 (tampon de pH 6)	26.200	1780
36	"	-CH=CHCO ₂ H (trans)	C	-15 ^o (NaHCO ₃ aq.)	294,5 (tampon de pH 6)	31.200	1779

15-1-75.

TABLA 5 (cont.)

Ejemplo No	Valores de τ para d_G -DMSO a 100 MHz			R ^q
	x	y		
33	0,34	4,11		8,51
34	0,42	4,10		7,9; 8,3
35	0,38	4,09		7,9; 8,3
36	0,38	4,07		7,9; 8,3

15-1-75.

TABLA 5 (cont.)

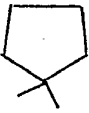
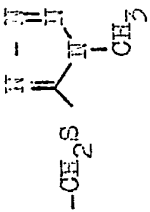
Ej. No	R ^q	P	Método	$[\alpha]_D^{20}$ (disolvente)	λ_{max} , nm (disolvente)	ξ	β -lactama λ_{max} , cm ⁻¹ (Nujol)
37			A	-71 ^o (CHCl ₃)	279 (tampon de pH 6)	22.000	1780
38	"	-CH ₂ OCCNH ₂	A	+52 ^o (EtOH)	274,5 (tampon de pH 6)	15.700	1778
39	"	-CH=CHCO ₂ CH ₃ (trans)	B	-85 ^o (NaHCO ₃ 5%)	295 (tampon de pH 6)	26.800	1780
40	>C(OH ₂) ₂	-CH=CHCO ₂ CH ₃ (trans)	B	-104,4 (NaHCO ₃ 5%)	295 (tampon de pH 6)	27.200	1779
41	-CH ₂ -	H	B	+84 ^o (NaHCO ₃ 5%)	281,5 (tampon de pH 6)	15.100	1774

TABLA 5 (cont.)

Ejemplo No	Valores de τ para d_6 -DMSO a 100 MHz		
	x	y	R ^q
37	0,42	4,15	7,9; 8,28
38	0,45	4,14	7,9; 8,25
39	0,33	4,05	7,90; 8,25
40	0,34	4,09	8,52; 8,60
41	0,19	4,08	5,31

15-1-75.

TABLA 5 (cont.)


Ej. No	R ⁹	P	Método	[α] _D	λ _{max.} nm	ε	β-lactama λ _{max} , cm ⁻¹ (Hujol)
42		H	B	+1629 (NaHCO ₃ , 5%)	283 (tampon de pH 6)	15.800	1775

TABLA 5 (cont.)

Ejemplo No	Valores de τ para d_6 -DMISO a 100 MHz		
	x	y	R^2
42	0,37	4,05	7,9; 8,25

15-1-75.

Ejemplo 43

Acido (6R,7R)-7- $\overline{2}$ -(1-carboxiciclopent-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamidocef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

5 a) Una solución agitada de (6R,7R)-7-aminocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (5,50 g) y óxido de propileno (5,23 g) en cloruro de metileno anhidro (100 ml) a -5º se trató gota a gota, durante 20 minutos, con una
10 solución de cloruro de 2-(1-t-butoxicarbonilciclopent-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)-acetilo (isómero sin) en cloruro de metileno (véase a continuación). La solución resultante se agitó a 0º durante 40 minutos y se dejó calentar a 22º mientras se agitaba durante 1 hora más. Se añadió metanol (15 ml) y se continuó la agitación du
15 rante 15 minutos. La solución se lavó con ácido clorhídrico 2N, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada. Después de secar y clarificar con carbón vegetal la evaporación produjo una espuma, que se disolvió en éter y añadió gota a gota a éter de petróleo para dar (6R,7R)-7- $\overline{2}$ -(1-t-butoxicarbonilciclopent-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin) como un polvo incoloro (3,3 g, 83%); $[\alpha]_D^{25} + 43^\circ$ (c 0,1, CHCl₃); λ_{max} (EtOH) 277 nm (ϵ 17.300).

25 (b) El diéster preparado en (a) antes (6 g) en anisol

15-1-75.

(30 ml) a 02 se trató con ácido trifluoroacético (24 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara 229 mientras se agitaba durante 2 horas más, y luego se concentró a vacío hasta aproximadamente 20 ml. El aceite residual se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. Se extrajo la capa orgánica con solución de bicarbonato y las capas alcalinas reunidas se lavaron con acetato de etilo y éter. La capa acuosa se recubrió con acetato de etilo y se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó hasta una espuma que contenía el ácido del epígrafe.

La espuma se disolvió en un tampón que contenía acetato de sodio 0,1 M, ácido acético 0,1 M y cloruro de sodio 0,2 M (75 ml) por medio de bicarbonato de sodio. La solución se trató con Amberlite XAD-3 (50 ml) y se ajustó a pH 4,8 con ácido clorhídrico 2N. La suspensión agitada resultante se trató con alúmina neutra Woelm (20 g) mientras que se mantenía el pH a 4,8. La suspensión se agitó durante 20 minutos y se cargó en una columna de alúmina neutra Woelm antes citada (25 g). El ácido del epígrafe se eluyó con el tampón antes mencionado (300 ml) y con acetato de sodio acuoso al 2% (500 ml). Los eluatos se liofilizaron y volvieron a disolver

25
15-1-75.

en el mínimo volumen de agua. Después de ajustar a pH
1,5 con ácido clorhídrico concentrado, las aguas ma-
dres ácidas se extrajeron con acetato de etilo y los
extractos reunidos se secaron y evaporaron para dar una
5 espuma. Por trituración con acetato de etilo, petróleo
y éter se obtuvo el ácido del epígrafe como un sólido
incolore (3,5 g, 88,3); $[\alpha]_D^{25} + 162^{\circ}$ (c 0,01, NaHCO₃
acuoso al 5,0); λ_{\max} (tampón de fosfato pH 6) 282 nm
(ϵ 14.000); ν_{\max} (Nujol) 1775 (β -lactama), 1710
10 (CO₂H), y 1680 y 1528 cm⁻¹ (CONH); τ (DMSO-d₆) com-
prende los valores 0,37 (d, J 8Hz, CONH), 2,10, 3,24 y
3,31 (m, protones de furilo), 4,05 (dd, J 5 y 8 Hz,
7-H), 4,80 (d, J 5 Hz, 6-H), y 7,90 y 8,25 (2 x ancho m,
protones de ciclopentilo). El espectro de r.m.p. mostró
15 también la presencia de medio mol de cada uno de aceta-
to de etilo y agua.

El agente de acilación empleado en la eta-
pa (a) anterior se obtuvo como sigue:

Una suspensión agitada de pentacloruro de
20 fósforo (3,75 g) en cloruro de metileno anhidro (120
ml) y dimetilacetánida (6,53 g) a -10° se trató con áci-
do 2-(1-t-butoxicarbonilciclopent-1-iloxiimino)-2-(fur-
-2-il)acético (isómero sin) (5,82 g) en pequeñas porcio-
nes para mantener la temperatura inferior a -5°. Des-
25 pués de agitar durante 15 minutos la solución se trató
15-1-75.

con hielo (40 g) y se agitó durante 20 minutos para dar el cloruro de ácido correspondiente en la capa orgánica.

Ejemplos 44-48

5

Procedimiento general para la preparación de ácidos (6R,7R)-3-(opcionalmente sustituido)-7- β -(carboxi-R^q-oxiimino)-2-(fur-2-il)-acetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) por tratamiento de un éster de un ácido (6R,7R)-3-(opcionalmente sustituido)-7-aminocef-3-em-4-carboxílico con un cloruro de ácido (isómero sin).

10

15

20

25

15-1-75.

Un ácido 2-(t-butoxicarbonil-R^q-oxiimino)-2-(fur-2-il)acético (isómero sin) se convirtió en su cloruro de ácido como se ha descrito para los Ejemplos 2-24. Una solución del cloruro de ácido (1-1,3 equivalentes) en cloruro de metileno se añadió gota a gota de -5º a + 5º durante un período de 10-30 minutos a una solución de (6R,7R)-3-(opcionalmente sustituido)-7-aminocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1 equivalente) en cloruro de metileno anhidro que contiene óxido de propileno (5-20 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1-3 horas de 0º a la temperatura ambiente y luego se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N; bicarbonato de sodio acuoso, agua y/o salmuera. La capa orgánica seca se evaporó y el re-

siduo se purificó por trituración, precipitación, cromatografía o cristalización.

5 El (6R,7R)-3-(opcionalmente sustituido)-
-7-Z-(t-butoxicarbonil-R⁹-oximino)-2-(fur-2-il)aceta-
mido/cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero
sin) se desprotegió como se describe para los diésteres
descritos en los Ejemplos 29-42, Métodos A y B. Los pro-
ductos se recogen en la Tabla 6.

15-1-75.

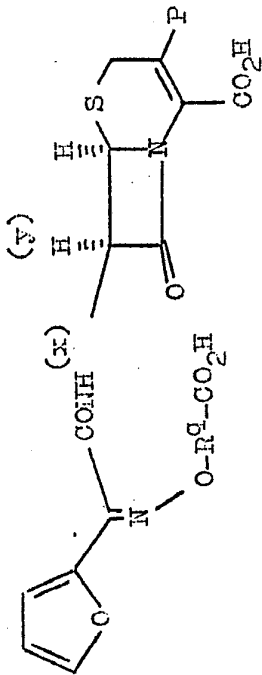
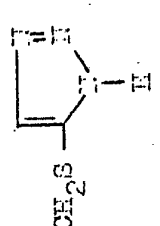

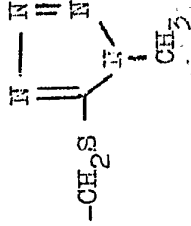


TABLA 6

Id. No	R ^a	P	Método	[α] _D (disolvente)	λ _{max} , nm (tampon de pH 6)	ξ	β-lactama D _{max} , cm ⁻¹ (Nujol)
44	-CH ₂ -	-CH=CHCO ₂ Et (trans) ²	B	-	294,5	26.500	1780
45	-CH ₂ -	-CH=CHCl	B	-	291,5	21.800	1785
46	-CH ₂ -		A	-589 (DMSO)	277,5	23.600	1775
47	>C(CH ₃) ₂	-H	B	+1139 (NaHCO ₃ aq.)	279,5	13.400	1777
48			A	-97,39 (CHCl ₃)	279	21.900	1782

15-1-75.

TABLA 6 (cont.)

Ejemplo Nº	Valores de τ para d_6 -DMSO a 100 MHz		
	x	y	R ²
44	0,12	4,04	5,30
45	0,08	4,01	5,29
46	0,21	4,19	5,30
47	0,41	4,09	8,5
48	0,32	4,11	7,6; 8,1

15-1-75.

Ejemplo 49

a) Acido (6R,7R)-3-benzoiloximetil-7-²-(2-t-butoxicarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

5 Una suspensión de pentacloruro de fósforo (313 mg) en diclorometano anhidro (4 ml) a -10° se trató con N,N-dimetilacetamida (0,7 ml) seguida por adición en porciones del ácido 2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acético (isómero sin)

10 (446 mg). La solución resultante se agitó a -10° durante 30 minutos, se trató con hielo (aproximadamente 1 g) y se agitó a menos de 0° durante 15 minutos. La fase orgánica se añadió gota a gota a una solución del ácido (6R,7R)-7-amino-3-benzoiloximetilcef-3-em-4-carboxílico

15 (502 mg) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) que contenía trietilamina (1,09 ml) a menos de 0°. La solución se agitó de 0 a 5° durante 2 horas, se añadió metanol (0,3 ml) y se continuó la agitación durante 15 minutos. Se diluyó la solución con diclorometano

20 (20 ml) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, agua y salmuera, se secó y evaporó hasta una goma (1,02 g). Una solución de esta goma en acetato de etilo (6 ml) se añadió gota a gota a éter de petróleo agitado (P. de Eb. 40-60°, 200 ml) para dar el ácido

25 dél epígrafe como un polvo cremoso (769 mg, 83%);

15-1-75.

$[\alpha]_D^{20} + 26^\circ$ (c 1,05, acetona); λ_{max} (tampón de fosfato de pH 6) 233,5 nm (ϵ 19.200) y 274 nm (ϵ 18.600); ν_{max} (Nujol) 1790 cm^{-1} (β -lactama); τ (d_6 -DMSO) comprende los valores 0,29 (d, J 8 Hz, NH), 4,03 (dd, J 8 y J 5 Hz, 7-H), 8,50 (s, C(CH₃)₂) y 8,58 (s, C(CH₃)₃).

(b) ácido (6R,7R)-3-benzoiloximetil-7/2-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

Una solución de ácido (6R,7R)-3-benzoiloximetil-7/2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (620 mg) en anisol (0,6 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a 20° durante 25 minutos. La solución se dividió entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio acuosa y se ajustó el pH hasta pH 8 por adición de bicarbonato de sodio sólido. La fase acuosa se separó, lavó con acetato de etilo, recubrió con acetato de etilo, y se ajustó el pH hasta pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico concentrado. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se evaporó hasta una espuma aceitosa (584 mg). Una solución de esta espuma en acetato de etilo se vertió gota a gota en éter de petróleo agitado (P. de Eb. 40-60°) para dar el ácido dicarboxílico del epígrafe como un sólido blanco mate (384 mg, 67%);

15-1-75.

$[\alpha]_D + 30,42$ (c 1,0, acetona); λ_{\max} (tampón de fosfato de pH 6) 254 nm (ϵ 19.700) y 273 nm (ϵ 18.450);
 ν_{\max} (Nujol) 1784 cm^{-1} (β -lactama); τ (d_6 -DMSO) comprende los valores 0,30 (d, J8 Hz, NH), 4,07 (dd, J8 y J5Hz, 7-H), y 8,50 (s, C(CH₃)₂).

Ejemplo 50

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- β -carboxi-
metoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxilato
de pivaloiloximetil (isómero sin)

10 Una solución agitada de (6R,7R)-3-carbamoiloxi
metil-7- β -t-butoxicarbonilmetoxiimino)-2-(fur-2-il)-aceta
mido/cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin) (8,50 g)
en dimetilformamida (100 ml) se trató con pivalato de clo
rometilo (4,68 ml). La solución se agitó a temperatura am
15 biente durante 25 horas y se dividió entre acetato de etilo
y agua. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con aceta
to de etilo y los extractos reunidos se lavaron sucesiva
mente con salmuera, solución de bicarbonato de sodio satu
rada y salmuera, y luego se secaron y evaporaron hasta un
20 pequeño volumen. El residuo se añadió lentamente a gasolina
agitada (P. de Eb. 40-60 $^{\circ}$, 1,5 litros) y se recogió el pre
cipitado, lavó con disolventes de petróleo y secó a vacío
para proporcionar una mezcla del éster de t-butilo del com
puesto del epígrafe y su análogo Δ^2 (8,32 g), (propor
25 ción $\Delta^2 : \Delta^3 \sim 3:2$ por r.p.m.).

Una solución de esta mezcla de isómeros (8,1 g) en diclorometano (75 ml) se enfrió a -40° y se agitó durante la adición gota a gota de ácido m-cloroperbenzoico (2,41 g) en diclorometano (65 ml). La solución se agitó a -40° durante 1,25 horas y se añadió más ácido m-cloroperbenzoico (1,2 g) en diclorometano. Después de agitar durante 40 minutos más, se evaporó el disolvente y el residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La solución de acetato de etilo se lavó con solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta una espuma amarilla (9,77 g). Esta se trituró con éter y se separó por filtración un sólido amarillo, se lavó con éter y se secó a vacío para proporcionar el 1-óxido del éster de t-butilo del compuesto del epígrafe (7,27 g).

Una solución de este sulfóxido (7,07 g) y yoduro de potasio (14,34 g) en dimetilformamida (100 ml) se rodeó por un baño de hielo y sal y se agitó durante la adición de cloruro de acetilo (3,08 ml) en dimetilformamida (15 ml). La solución se agitó durante 3,5 horas y se añadió más cloruro de acetilo (1,54 ml) en dimetilformamida. La solución se agitó durante 1 hora y se dividió entre solución de metabisulfito de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de metabisulfito de sodio y agua, y luego se secó y evaporó hasta un pequeño volumen. La solución resultante se añadió lentamente a gasolina agitada en exceso (P. de Eb. $40-60^{\circ}$) y se recogió el precipitado resultante, se lavó con disolventes de petróleo y secó a vacío para proporcionar -----

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -t-butoxicarbonilmetoxiimi-
no-2-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxilato de piva-
loiloximetilo (isómero sin) (7 g); λ_{\max} (EtOH) 277 nm
(ϵ 16.540); ν_{\max} (Nujol) 1782 (β -lactama), 1740 y 1720
5 cm^{-1} (CONH₂); τ (d₆-DMSO) comprende los valores 0,25
(d, NH), 3,40 (s, NH₂) y 8,8 (s, C(CH₃)₃).

El diéster anterior (1,0 g) se disolvió
en ácido trifluoroacético (5 ml), y esta solución se agi-
tó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se
10 diluyó con éter, lavó con agua y evaporó. El residuo se
dividió entre acetato de etilo y solución de bicarbona-
to de sodio, y la capa orgánica se extrajo otra vez con
solución de bicarbonato de sodio. Los extractos acuosos
reunidos se lavaron con acetato de etilo, se acidifica-
15 ron con ácido clorhídrico 2N y se extrajeron con acetato
de etilo. Los extractos se lavaron con agua, se secaron
y se evaporaron para dar un aceite. Este se disolvió en
un pequeño volumen de acetato de etilo y se añadió len-
tamente a un exceso de gasolina agitada (P. de Eb.
20 40-60 Ω). Se recogió el precipitado blanco mate, se lavó
con disolventes de petróleo y secó a vacío para propor-
cionar el éster del epígrafe (0,645 g); λ_{\max} (EtOH)
278 nm (ϵ 16.900); ν_{\max} (Nujol) 1778 cm^{-1} (β -lactama);
25 τ (d₆-DMSO) comprende los valores 0,25 (d, NH), 2,16,
3,26, 3,38 (protones de fur-2-ilo) y 4,10 (dd, 7-H).

15-1-75.

El material de partida de la sal de sodio para el procedimiento anterior se obtuvo como sigue:

Se añadieron trietilamina (2,58 ml) y dimetilformamida (2 gotas) a una solución de ácido 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acético (isómero sin) (5 g) en diclorometano anhidro (200 ml). La solución agitada se enfrió a 0° y se añadió cloruro de oxalilo (1,58 ml). La solución se agitó durante 1 hora y luego se evaporó. El residuo se puso en suspensión en acetona (150 ml) y se añadió durante 0,5 horas a una solución agitada y enfriada con hielo del ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-aminocef-3-em-4-carboxílico (5,08 g) en acetona (150 ml) y agua (300 ml) que contiene bicarbonato de sodio (3,74 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se evaporó para separar la acetona. El residuo acuoso se acidificó bajo éter a pH 1,8 con ácido clorhídrico diluido y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter y los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron para proporcionar el ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-~~2~~-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin); λ_{\max} (tampón de fosfato de pH 6) 274,5 nm (ϵ 17.520); ν_{\max} (CHBr₃) 1735 (β -lactama), 1686 y 1530 cm⁻¹ (CONH); τ (d₆-DMSO) comprende los valores

15-1-75.

0,29 (d, NH), 4,19 (dd, 7-H) y 4,79 (d, 6-H).

Una solución agitada del ácido anterior (9,02 g) en acetona (40 ml) se trató con una solución de 2-etilhexanoato de sodio (2,86 g) en acetona (40 ml).

5 La solución resultante se añadió lentamente a disolventes de petróleo agitados (1600 ml, P. de Eb. 40-60°) y el precipitado se recogió, lavó y secó a vacío para proporcionar (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- β -t-butoxicarboxilmetoxiimino-2-(fur-2-il)acetamidocef-3-en-4-carboxilato de sodio (isómero sin) (8,71 g): λ_{\max} (tampón de pH 6) 274,5 nm (ϵ 17.650); ν_{\max} (Hujol) 1755 (β -lactama) y 1608 cm^{-1} (CO_2^-); τ (d_G -DMSO) comprende los valores 0,4 (d, NH), 4,4 (dd, 7-H) y 4,98 (d, 6-H).

10 Ejemplo 68.

15 Un óxido del ácido (1R,6R,7R)-3-acetoximetil-7- β -(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamidocef-3-en-4-carboxílico (isómero sin)

(a) Una solución del ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7- β -(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-(fur-2-il)acetamidocef-3-en-4-carboxílico, éster de di-t-butilo (isómero sin) (1,21 g) en piridina (25 ml) y agua (1 ml) a -45° se trató con hipoclorito de t-butilo (0,3 ml) con 20 agitación vigorosa. Después de 2 minutos se añadió a la solución ácido sulfuroso 2N (1 ml) y la mezcla se vertió 25 inmediatamente en ácido fosfórico acuoso (100 ml, 20%.

15-1-75.

v/v). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico 5N (50 ml), solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml) y agua, luego se secaron y concentraron a vacío. El producto crudo se cromatografió sobre placas preparativas de gel sílice, empleando como eluyente acetato de etilo:éter de petróleo (P. de Eb. 60-80º) (4:1). La banda que pasa más lentamente se extrajo con acetato de etilo para proporcionar el éster de di-t-butilo del compuesto del epígrafe; (505 mg); ν_{\max} (Nujol) 1798 (β -lactama), 1738, 1727, 1715 (acetato y CO₂.tBu), 1680 y 1542 cm⁻¹ (CONH); los valores de τ (DMSO-d₆) comprenden 0,28 (d, J 8 Hz, NH), 4,19 (dd, J 5 y 8 Hz, 7-H), 5,02 (d, J 5 Hz, 6-H), 5,71 y 6,38 (ABq, J 18 Hz, 2-H).

El éster de di-t-butilo (0,38 g) en ácido trifluoroacético (5 ml) que contiene unas pocas gotas de anisol) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución se concentró a vacío hasta un aceite rojo, se diluyó con acetato de etilo (2 ml) y se añadió gota a gota a éter de petróleo agitando vigorosamente (P. de Eb. 60-80º) (50 ml). El sólido depositado se recogió, se lavó con éter (5 ml) y se secó para producir el ácido del epígrafe (185 mg, 60,3); λ_{\max} (etanol) 276 nm (ϵ 16.600); ν_{\max} (Nujol) 1790 (β -lactama),

15-1-75.

1730 (acetato), 1720 (CO₂H), 1680 y 1523 (CONH) y 1040
cm⁻¹ (S → O); los valores τ (DMSO-d₆) comprenden
0,21 (d, J 8 Hz, NH), 4,17 (dd, J 5 y 8 Hz, 7-H), 5,01
(d, J 5 Hz, 6-H), 5,71 y 6,32 (ABq, J 18 Hz, 2-H), 8,49
5 (s, C(CH₃)₂).

El material de partida para el procedi-
miento de oxidación anterior se preparó como sigue:

Una solución de (6R,7R)-7-amino-3-acetoxi-
metilcef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (1,05 g) en di-
10 clorometano anhidro (10 ml) se añadió a una solución
del ácido 2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-iloxiimino)-2-
-(fur-2-il)acético (isómero sin) (0,99 g) y dicitclohexil
carbodiimida (0,69 g) en diclorometano anhidro (10 ml),
y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1
15 hora. La solución se filtró y concentró a vacío. El pro-
ducto crudo se pasó a través de una columna de gel de
sílice (MCF, 100-200 mallas, 2 x 20 cm) empleando como
eluyente acetato de etilo:éter de petróleo (P. de Eb.
60-80°) (1:1). La combinación de las fracciones apro-
20 piadas según se determinó por cromatografía de capa fi-
na produjeron el éster di-t-butílico del ácido (6R,7R)-
-3-acetoximetil-7-β-(2-carboxiprop-2-iloxiimino)-2-
-(fur-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero
sin (1,29 g); ν_{max} (CHBr₃) 1776 (β-lactama), 1725,
25 1712 (acetato y CO₂.tBu), 1678 y 1512 cm⁻¹ (CONH); los

15-1-75.

valores τ (CDCl_3) comprenden 1,90 (d, J 8 Hz, NH),
4,08 (dd, J 5 y 8 Hz, 7-H) y 4,98 (d, J 5 Hz, 6-H).

Ejemplo A

5 Este Ejemplo ilustra la formulación de una
composición farmacéutica.

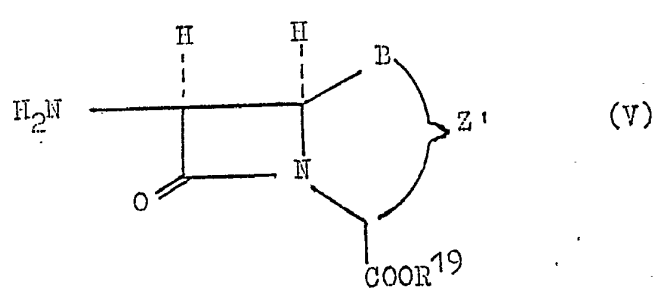
Polvo seco para inyección

10 La sal disódica del (6R,7R)-3-acetoximetil-
-7- $\sqrt{2}$ -(1-carboxiciclopent-1-iloxiimino)-2-(fur-2-il)
acetamido/cef-3-em-4-carboxilato estéril (isómero sin)
se llenó en ampollas de vidrio, siendo los contenidos
reivindicados de cada uno de los recipientes de 50 mg
o 1,00 g del antibiótico según se desee. El llenado se
15 lleva a cabo asépticamente bajo una capa de nitrógeno.
Los viales se cierran empleando discos o tapones de
caucho sujetos por anillos obturadores de aluminio,
con lo cual se impiden cambios gaseosos o entrada de
microorganismos. El producto se destinaría para recons-
titución con agua para inyecciones u otro vehículo es-
20 téril adecuado un poco antes de la administración.

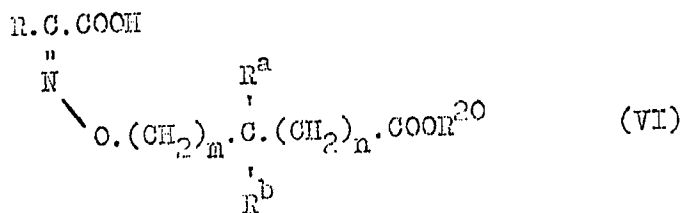
25

13.9.76

un grupo cicloalcoholilideno o cicloalquenilideno de C_{3-7} ; \underline{m} y \underline{n} son cada uno 0 ó 1 de tal forma que la suma de \underline{m} y \underline{n} es 0 ó 1; y Z es un grupo en el cual 2 átomos de carbono unen el átomo de azufre del núcleo y el átomo de carbono de la posición 4 de forma que el compuesto posea la insaturación Δ^3) o sus derivados no tóxicos, siendo dicho compuesto un isómero sin o presentándose como una mezcla de los isómeros sin y anti que contiene al menos 90% del isómero sin, caracterizado porque se condensa un compuesto de la fórmula



(en donde B es $>S$ ó $>S \rightarrow O$; R^{19} representa hidrógeno o un grupo de bloqueo de carboxilo; y Z' es un grupo en el cual dos átomos de carbono unen el átomo de azufre del núcleo y el átomo de carbono de la posición 4 de forma que el compuesto posea insaturación Δ^2 ó Δ^3) o una de sus sales de adición de ácido o uno de sus derivados de N-sililo con un agente de acilación que corresponde a un ácido de fórmula



5 (en donde R, R^a, R^b, m y n son como se han definido antes y R²⁰ es un grupo de bloqueo de carboxilo); después de lo cual, si es necesario y/o si se desea en cada caso se llevan a cabo cualquiera de las reacciones siguientes, en cualquier secuencia apropiada: i) conversión de un isómero Δ^2 en el isómero Δ^3 deseado, ii) reducción

 10 de un compuesto en donde B es $>S \longrightarrow O$ para formar un compuesto en donde B es $>S$; iii) reducción de un compuesto de 3-azidometilo para formar un compuesto de 3-aminometilo; iv) acilación de un compuesto de 3-aminometilo para formar un compuesto de 3-acilaminometilo; v) reacción de

 15 un compuesto de 3-azidometilo con un dipolarófilo para formar un compuesto que tiene un anillo de poliazol unido al átomo de carbono de la posición 3 por medio de un grupo metileno; vi) desacilación de un compuesto de 3-acilo-ximetilo para formar un compuesto de 3-hidroximetilo; vii) acilación de un compuesto de 3-hidroximetilo

 20 para formar un compuesto de 3-aciloximetilo, viii) carbamoilación de un compuesto de 3-hidroximetilo para formar un compuesto de 3-carbamoiloximetilo no sustituido o sustituido, y ix) separación de los grupos de bloqueo de carboxilo; y finalmente recuperar el compuesto

 25

deseado de fórmula I o su derivado no tóxico, si es necesario después de la separación de los isómeros.

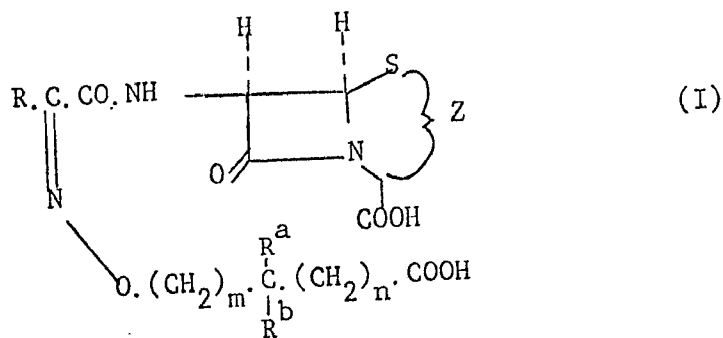
5 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula I o su derivado no tóxico se recupera como el isómero sin esencialmente libre del isómero anti.

10 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque un compuesto (V) o una sal de adición de ácido o su derivado de N-sililo se condensa con un haluro de ácido que corresponde al ácido (VI).

15 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque la condensación se efectúa en presencia de un agente captador de ácido que comprende una amina terciaria, una base inorgánica o un oxirano.

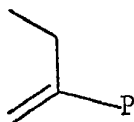
20 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque un compuesto (V) o una sal de adición de ácido o su derivado de N-sililo se condensa con un ácido (VI) en presencia de un agente de condensación que comprende una carbodiimida, carbonildiimidazol o una sal de isoxazolinio.

25 6ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque se recupera un compuesto de fórmula general



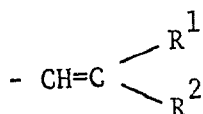
5

en donde R, R^a y R^b, m y n son como se han definido en la reivindicación 1a, y Z es un grupo de fórmula



10

en donde P se selecciona de: a) hidrógeno, b) halógeno, c) un grupo de fórmula



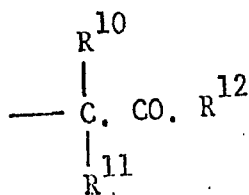
15

en donde R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno de hidrógeno, carboxi, ciano, alcóxicarbonilo de C₂₋₇, alcoholo de C₁₋₆, cicloalcoholo de C₅₋₇, fenilo-alcoholo de C₁₋₄ y arilo carbocíclico mono o bicíclico de C₆₋₁₂ y d) un grupo de fórmula -CH₂Y en donde Y se selecciona de: d) (i) el residuo de un nucleófilo con nitrógeno que es una tri(alcoholo C₁₋₆) amina o una amina terciaria heterocíclica, d) (ii) azido, d) (iii) amino, d) (iv) acilamido, d) (v)

25

un derivado obtenido por reacción de un compuesto en el cual Y es azido con un dipolarófilo acetilénico, etilénico o ciano, d) (vi) un grupo de fórmula

5



10

en donde R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno de hidrógeno; ciano; alcoholo inferior; fenilo; fenilo sustituido por uno o más de halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcoholamino inferior; carboxi; alcoxycarbonilo inferior; monocarilo-alcoxycarbonil inferior o diarilo-alcoxycarbonilo inferior; alcoholcarbonilo inferior; aril-alcoholo inferior; y cicloalcoholo de C₅ y C₆; y R¹² se selecciona de hidrógeno; alcoholo inferior; fenilo; fenilo sustituido por uno o más de halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino o alcoholamino inferior; aril-alcoholo inferior, y cicloalcoholo de C₅ y C₆; d)

15

20

(vii) el residuo de un nucleófilo con azufre que es una tiourea, ditiocarbamato, tioamida, tiosulfato, tioácido o ditióácido, d) (viii) un grupo de fórmula -S(O)_nR¹³ en donde R¹³ es un alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, fenil-alcoholo inferior, arilo carbocíclico mo-

25

no o bicíclico de C_{6-12} o un grupo heterocíclico y n es 0, 1 ó 2, d) (ix) un grupo de fórmula $-OR^{15}$ en donde R^{15} es hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalcoholo inferior, cicloalcoholo inferior-alcoholo inferior, arilo, arilo-alcoholo inferior, heterocíclico, heterocíclico-alcoholo inferior, o cualquiera de los grupos anteriores sustituidos por uno o más de alcoxi inferior, alcoholo inferior, halógeno, alcoholo inferior, nitro, hidroxilo, aciloxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, alcoholcarbonilo inferior, alcohol sulfonilo inferior, alcoxysulfonilo inferior, amino, alcoholamino inferior y acilamino, d) (x) un grupo de fórmula $-O.CO.R^{16}$ en donde R^{16} se selecciona de alcoholo de C_{1-7} , que puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo imino o sustituido por ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, hidroxilo, carboxycarbonilo, halógeno o amino; alqueno de C_{2-7} , que puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo imino; cicloalcoholo inferior; arilo carbocíclico o heterocíclico, que puede estar sustituido por hidroxilo, halógeno, nitro, amino, alcoholo inferior o alcoholo inferior; ciclo-alcoholo inferior de C_{1-4} alcoholo; y aril-alcoholo de C_{1-4} carbocíclico o heterocíclico y d) (xi) un grupo de fórmula $-O.CO.AR^{17}$ en donde R^{17} es hidrógeno o un grupo como se ha defini-

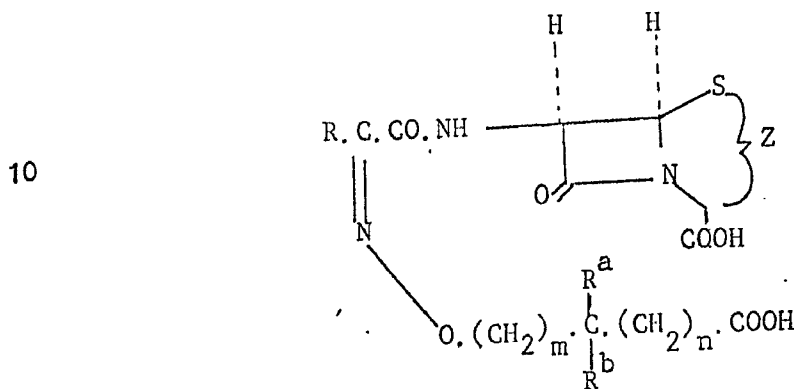
do antes para R^{16} y A es $>O$, $>S$ o $>NH$ o un derivado no tóxico del mismo.

5 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque P es un grupo de fórmula $-CH_2Y$ en la cual Y es el residuo de un nucleófilo con nitrógeno que comprende un grupo piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, purina, benzotriazol o cualquiera de estos compuestos sustituidos por uno o más grupos alcoholo inferior, arilo carbocíclico
10 co mono o bicíclico de C_{6-12} , fenil-alcoholo inferior, alcoximetilo inferior, aciloximetilo, formilo aciloxi, carboxi, carboxi esterificado, carboxi-alcoholo inferior, sulfo, alcoxi inferior, fenoxi, fenil-alcoxi inferior, alcoholitio inferior, feniltio, fenil-alcoholitio inferior,
15 ciano, hidroxilo, carbamoilo, N-mono (alcoholo inferior) carbamoilo, N,N-di(alcoholo inferior)carbamoilo, N-(hidroxilo-alcoholo inferior)carbamoilo o carbamoilo-alcoholo inferior.

20 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque P es un grupo de fórmula $-CH_2Y$ en la cual Y es un grupo $-SR^{14}$ en donde R^{14} es un grupo diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiatricazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo,
25 lo, triazolopiridilo o purinilo.

9a.- Un procedimiento según la reivindicación 6a, caracterizado porque P es un grupo acetoximetilo o carbamoiloximetilo.

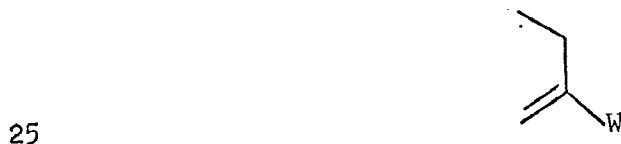
10a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1a a 5a, caracterizado porque se recupera un compuesto de fórmula general



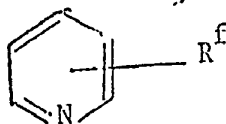
15

20

En donde R es como se ha definido en la reivindicación 1a, R^a representa metilo, etilo, propilo, alilo o fenilo y R^b representa hidrógeno, carboxi o un grupo como se ha definido para R^a, o R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclobutilideno, ciclopentilideno o ciclohexilideno; m y n son ambos cero; y Z es un grupo de fórmula



en donde W se selecciona de: i) hidrógeno, ii) acetoxi-
 metilo, iii) benzoiloximetilo, iv) carbamoiloximetilo,
 v) N-metilcarbamoiloximetilo, vi) un grupo de fórmula
 -CH=CHR^Z en donde R^Z representa ciano, carboxi o alcoxi-
 carbonilo de C₂₋₅, vii) un grupo de fórmula -CH₂G en don-
 5 de G es el residuo de un nucleófilo con nitrógeno selec-
 cionado de los compuestos de fórmula

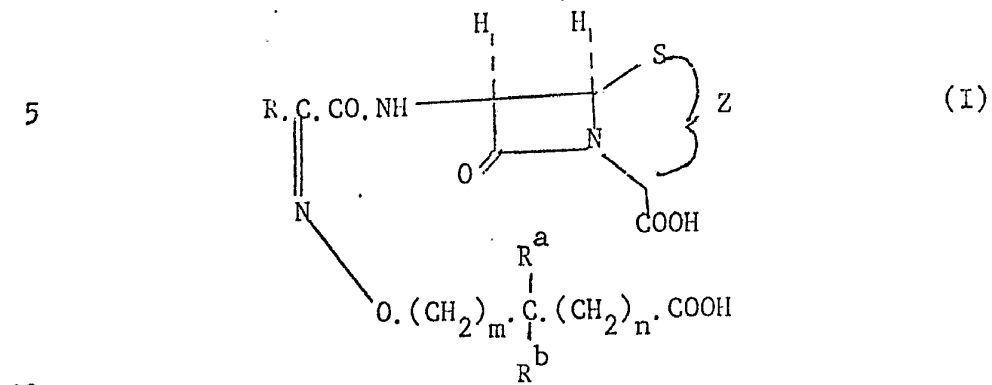


(en donde R^f es hidrógeno, carbamilo, carboximetilo o
 sulfo), y piridazina, viii) azidometilo, y ix) un gru-
 15 po de la fórmula -CH₂SR^W en donde R^W es un grupo piri-
 dilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tia-
 diazolilo u oxadiazolilo o un derivado análogo sustitui-
 do por alcoholo inferior o fenilo de dicho grupo⁷ o un
 derivado no tóxico de dicho compuesto.

20 11^a.- Un procedimiento según la reivindicación
 10^a, caracterizado porque W es un grupo de fórmula -CH₂SR^W
 en el cual R^W es N-metilpirid-2-ilo, 1-metiltetrazol-5-
 -ilo o 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

25 12^a.- Un procedimiento según una cualquiera de
 las reivindicaciones 1^a a 5^a, caracterizado porque se re-

cupera un compuesto de fórmula general



15 En donde R, m y n son como se han definido en la reivindicación 1^a; Z es como se ha definido en la reivindicación 10^a; y R^a y R^b representan ambos átomos de hidrógeno o un derivado no tóxico del mismo.

13^a.- Un procedimiento para la preparación de compuestos antibióticos de cefalosporina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

20

25

14.9.76

Esta Memoria consta de ciento veinticuatro ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

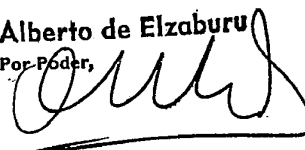
16. SET. 1976

5

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder,



10

15

20

25

14.9.76

EBL.